

CTG-Veränderungen bei der Induktion der fetalen Lungenreife mit Betamethason
und deren Ursachen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt
dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich- Schiller- Universität Jena

vorgelegt von

Dipl.-Med. Antje Pietrzak- Büttner
geboren am 25.3.1966 in Suhl

Gutachter:

1. PD Dr. E. Schleußner, Jena
2. Prof. Dr. D. Schramm, Jena
3. Prof. Dr. U. Retzke, Glücksburg

verteidigt am 11.4.2005 in Jena

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	5
1.1.	Die Unreife der fetalen Lungenfunktion	5
1.2.	Maßnahmen zur Induktion der Lungenreife	8
1.3.	Allgemeine Wirkungsweise der Glukokortikoide	11
1.4.	Pharmakologische Charakterisierung von Betamethason	15
1.5.	Der Fet unter Dexa- und Betamethasonwirkung	18
1.6.	Fallbeispiel	23
1.7.	Nomenklatur, Einflussgrößen, Bedeutung der kurzfristigen Fetalen Herzfrequenzmuster im CTG	27
2.	Fragestellung	32
3.	Material und Methode	33
3.1.	Patientengut	33
3.2.	Auswertungsparameter	33
3.3.	Statistische Auswertung	35
4.	Ergebnisse	36
4.1.	Analyse des jeweils ersten Behandlungszyklus für	
4.1.1.	Kindsbewegungen	36
4.1.2.	Fetale Basalfrequenz	37
4.1.3.	Bandbreite	38
4.1.4.	Nulldurchgänge	41
4.1.5.	Akzelerationen	42
4.1.6.	Dezelerationen	44
4.1.7.	Fischer- Score- Summenwert	45
4.2.	Häufigkeit der beobachteten CTG- Veränderungen unter Betamethason für	
4.2.1.	Bandbreite	46
4.2.2.	Akzelerationen	48
4.2.3.	Fischer- Score- Summenwert	49

		Seite
5.	Diskussion der Ergebnisse	50
6.	Schlussfolgerungen	60
7.	Zusammenfassung	61
8.	Literaturverzeichnis	63
9	Thesen	67
10	Auflistung des Patientenguts	69
11	Lebenslauf	71
12	Ehrenwörtliche Erklärung	72
10.	Danksagung	73

Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Acm	A. cerebri media
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ANS	Atemnotsyndrom
BB	Bandbreite
CI	Confidence- Intervall
CPAP	continuous positive airway pressure
CRF	Corticotropin releasing factor
CTG	Kardiotokogramm
D	Dezelerationen
d. h.	das heißt
DNA	deoxyribonuclein acid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
FHR	fetal heart rate oder fetale Herzfrequenz
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
i.m.	intramuskulär
KB	Kindsbewegungen
MRSA	Methicillinresistenter Staphylococcus aureus
ND	Nulldurchgänge
NIH	National Institutes of Health
Pc	Phosphatidylcholin
PG	Prostaglandin
RDS	respiratory distress syndrome oder Atemnotsyndrom
REM	rapid eye movement
RNA	ribonucleic acid
RNS	Ribonukleinsäure
sog.	sogenannt
SP	Surfactantproteine
spm	spikes per minute= Schläge pro Minute
SSW	Schwangerschaftswoche
Umb	A. umbilicalis
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid

1. Einleitung

1.1. Die Unreife der fetalen Lungenfunktion

Die Frühgeburtlichkeit ist trotz der Einführung innovativer perinatologischer Behandlungsstrategien eine erhebliche Herausforderung für die Geburtsmediziner und Neonatologen geblieben.

Die Inzidenz der Frühgeburt und der Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht ist seit langem konstant bzw. leicht ansteigend: ca. 10 % der Kinder kommen vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW), 2 bis 3 % vor Vollendung der 34. SSW und 1 bis 2 % vor Vollendung der 32. SSW zur Welt (55).

Die Unreife der fetalen Lunge spielt eine zentrale Rolle für das weitere Schicksal der zu früh Geborenen. Gefürchtet ist das Atemnotsyndrom (ANS) mit seinen Folgen. Obwohl mehr als 90 % der betroffenen Frühgeborenen ein ANS überleben, ist das ANS noch für ca. 20 % der Todesfälle im Neugeborenenalter verantwortlich (60). Als Spätfolgen eines ANS gelten die bronchopulmonale Dysplasie und die Retinopathia praematurorum.

Das Atemnotsyndrom wird charakterisiert durch eine respiratorische Insuffizienz einer morphologisch, biologisch und funktionell unreifen Lunge. Synonyme für dieses Krankheitsbild sind: Respiratory Distress Syndrom = RDS oder hyaline Membranenkrankheit.

Das Auftreten eines Atemnotsyndroms ist um so wahrscheinlicher, je jünger das Frühgeborene ist, d. h. je unreifer seine Lungen sind. Ein primäres (idiopathisches) Atemnotsyndrom tritt bei ca. 60 % der Frühgeborenen mit weniger als 30 SSW, bzw. bei 50-80 % der Kinder mit weniger als 28 SSW oder einem Geburtsgewicht unter 1000 g auf, kommt aber nur bei etwa 5 % aller Frühgeborenen nach der 35. SSW vor (60).

Außer der Frühgeburtlichkeit prädisponieren auch andere Risikofaktoren zum Auftreten eines Atemnotsyndroms, wie z. B. primäre Sectio („Sectiolunge“), mütterlicher Diabetes mellitus, Chorioamnionitis und perinatale Asphyxie. Dagegen beschleunigt eine Gestose, eine mütterliche kardiovaskuläre Erkrankung, eine Plazentainfarzierung oder eine intrauterine Wachstumsretardierung die fetale Lungenreifung, auch ein vorzeitiger Blasensprung senkt das Risiko für ein RDS (33).

Die Reifung der Lunge bezieht sich im Wesentlichen auf die Dehnbarkeit des Lungengewebes. Sie ist von der Synthese, Speicherung und Sekretion vom sogenannten Surfactantfaktor abhängig. Surfactant (ein aus surface/ active/ agent zusammengesetzter Begriff) ist eine Emulsion aus Phospholipiden, Proteinen und Kohlehydraten und verhindert durch die Reduktion der Oberflächenspannung der Gasaustauschfläche den Kollaps der Lungen. Surfactant wird in

den Pneumozyten Typ II gebildet und gespeichert. Pneumozyten vom Typ II differenzieren sich zwischen der 22. und 24. SSW aus flachen Alveolarzellen.

Der Surfactantmangel ist also der entscheidende Faktor in der Pathogenese des ANS. Er kann primär, also beim idiopathischen ANS des Frühgeborenen, aber auch sekundär bei anderen zugrundeliegenden Krankheiten (z.B. perinatale Asphyxie, hypovolämischer Schock, Infektionen wie Sepsis oder Pneumonie, Mekoniumaspirationssyndrom, Lungenödem) auftreten.

Der Eiweißanteil von Surfactant setzt sich aus vier Proteinen unterschiedlicher molekularer Masse zusammen: Apoprotein A, B, C und D. Diese Proteine verbessern die Oberflächenabsorption und die oberflächenspannungsenkenden Eigenschaften der Phospholipide, sind für die chemischen Eigenschaften des Surfactant mitverantwortlich und beeinflussen auch den Surfactantstoffwechsel.

Tabelle 1: Zusammensetzung des Surfactant- Lipoproteinkomplexes (4)

Phosphatidylcholin (Lezithin)	60 %
Phosphatidylglycerol	10 %
Phosphatidyläthanolamin	5 %
Phosphatidylinositol	5 %
Proteine (Surfactantprotein A,B,C,D; andere)	10 %
Neutralfette (Cholesterol)	10 %

Das reife Neugeborene hat einen Surfactantpool von ca. 100 mg/kg Körpergewicht, ein Erwachsener nur ca. 10 bis 20 mg/kg. Unter der Geburt stimulieren die Lungenexpansion und Katecholamine die Freisetzung des sezernierbaren Surfactanteils. Die Größe des Surfactantpools hängt vom Gestationsalter und vom Grad der Lungenreife ab. Neugeborene mit einem Atemnotsyndrom haben nur einen kleinen Surfactantpool von ca. 10 mg/kg Körpergewicht.

Der Mangel an Surfactant bedingt am Ende jeder Expiration einen Kollaps des strukturell intakten peripheren lufthaltigen Gewebes. Die mehr proximal gelegenen Bronchiolen und Ductus alveolares können dabei überdehnt werden und mit einer proteinreichen Flüssigkeit ausgefüllt sein. Das Fehlen von Surfactant hat zur Folge, dass bidirektional Proteine durchsickern. Ein Proteinleck entsteht. Diese Proteine (Albumine, Fibrinogen, Fibrinmonomere) zerstören die oberflächenspannungsenkenden Eigenschaften von Surfactant. Surfactant wird inaktiviert, ein sekundärer Surfactantmangel tritt zusätzlich ein.

Der interstitielle Raum der Lunge weist ein Ödem auf, weil die Kapillar- und Epithelpermeabilität erhöht sind. Die Kapillaren und Venen sind prall gefüllt.

Lungenvolumina (funktionelle Residualkapazität, thorakales Gasvolumen) und Lungencompliance sind herabgesetzt, der Atemwegswiderstand ist erhöht.

Atelektasen bilden sich aus, es kommt zu intra- und extrapulmonalen Rechts-Links-Shunts, die sich in Größenordnungen von 50 bis 90 % des Herzzeitvolumens bewegen können. Das Frühgeborene wird hypoxisch, der Sauerstoffmangel begünstigt das Auftreten von Sekundärphänomenen eines ANS, nämlich von Hirnblutung, Krampfanfällen oder nekrotisierender Enterokolitis. Ein Circulus vitiosus beginnt.

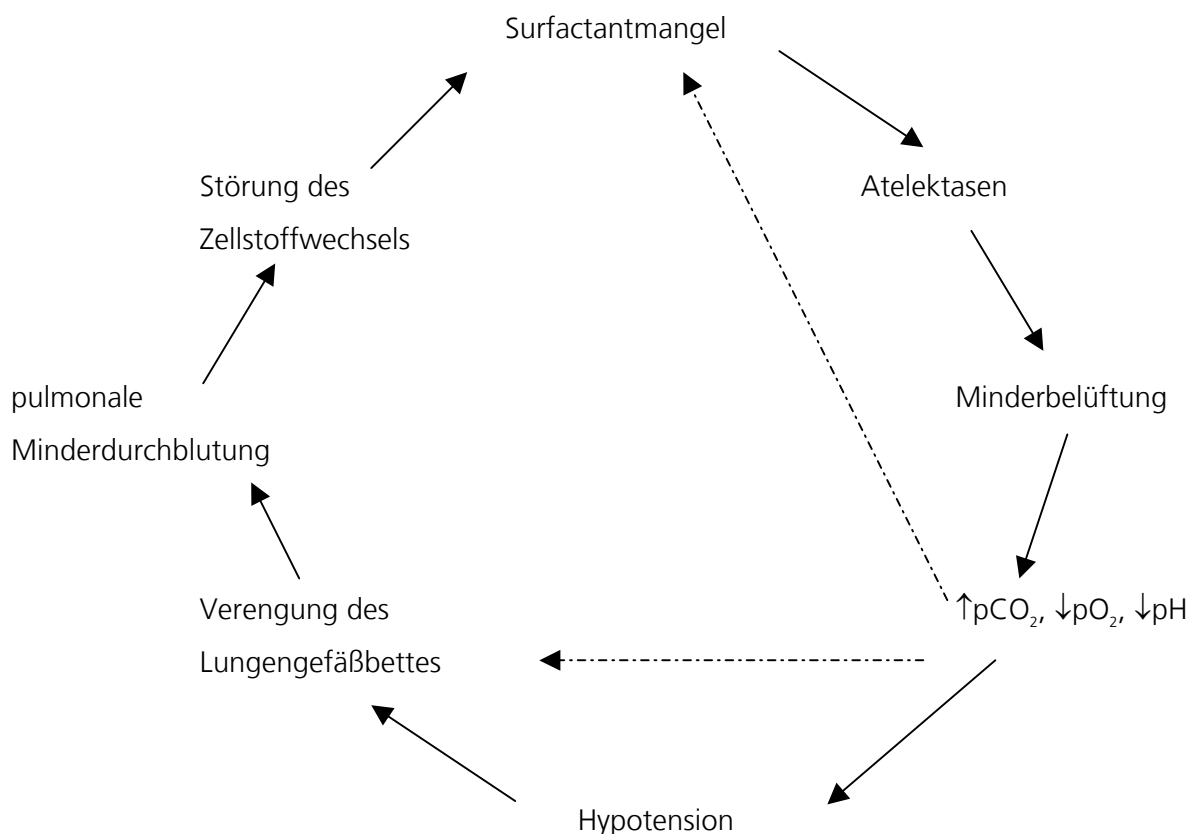


Abb. 1: Der Circulus vitiosus des Surfactantmangels (22)

Die Symptome eines Atemnotsyndroms beginnen unmittelbar nach der Geburt oder auch Stunden später. Typische, aber nicht pathognomonische klinische Zeichen sind

- inter- oder subkostale, juguläre oder xiphoidale Einziehungen
- Tachypnoe (über 60 Atemzüge/min)
- expiratorisches Stöhnen
- Nasenflügeln
- zentrale Zyanose bei Raumluft

- feinblasige inspiratorische Rasselgeräusche
- Hypoxämie, Hyperkapnie
- erhöhter Sauerstoffbedarf.

Auch andere extrapulmonale Störungen oder Fehlbildungen können unter dem klinischen Bild eines ANS ablaufen, z.B. ein zyanotischer Herzfehler, eine schwere Hypoglykämie oder Asphyxie (50, 60).

1.2. Maßnahmen zur Induktion der Lungenreife

Eine bahnbrechende Verbesserung der postnatalen Mortalität und Morbidität ist den Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen des Briten Liggins et al. in den sechziger Jahren an Schafen zu verdanken, durch die bewiesen werden konnte, dass die Gabe von Kortikoiden an das Muttertier die Schwere des Atemnotsyndroms beim zu früh geborenen Lamm drastisch senken kann (36).

Die gleichen positiven Effekte waren auch bei menschlichen Feten zu beobachten (37).

Durch eine Fülle von Studien ist der Nutzen der Kortikoidtherapie zur Verhinderung des Atemnotsyndroms belegt worden. So konnte Crowley 1990 durch die Metaanalyse von 12 randomisierten Studien den Benefit deutlich demonstrieren: bei über 3000 Schwangeren mit Entbindung vor der 31. Schwangerschaftswoche konnte die RDS-Häufigkeit von 22 % auf 9 % gesenkt werden (9,10).

Seit der Auswertung prospektiver randomisierter Studien durch das National Institute of Health 1994 mit dem Nachweis der Senkung der frühen Mortalität, der Häufigkeit des Atemnotsyndroms, der intraventrikulären Hämorrhagien und der nekrotisierenden Enterokolitis nach antenataler Glukokortikoidgabe (1) ist es therapeutischer Standard, der Schwangeren bei drohender Frühgeburt zwischen der 24. und der 34. Schwangerschaftswoche Kortikoide zur Induktion der fetalen Lungenreife zu verabreichen.

Besonders bewährt hat sich bei dieser Indikation das fluorierte Glukokortikoid Betamethason.

Bei einem Vergleich von Betamethason und Dexamethason, welches alternativ auch mit dieser Indikation eingesetzt wird, zeigte Betamethason seine Überlegenheit (40,32). Beide Medikamente senkten die ANS-Häufigkeit, für Dexamethason war jedoch keine statistisch signifikante Reduktion der postnatalen Mortalität nachweisbar (siehe folgende Tabelle).

Tabelle 2: Metaanalyse der Effektivität einer antenatalen Therapie mit Betamethason versus Dexamethason

(nach Veröffentlichungen von Merill und Ballard, 40)

			Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall)	
	Studienanzahl	Zahl der Neugeborenen	RDS-Inzidenz	Mortalität
Betamethason	10	2130	0,49	0,52
Dexamethason	4	1181	0,55	0,89

Dexa- und Betamethason sind Isomere und haben die gleichen Effekte an der Zelle. Die Unterschiede in der Effektivität sind vermutlich auf eine unterschiedliche räumliche Stellung der Methylgruppe in der 12a-Stellung und auf Sulfid als Bestandteil der Dexamethasonzubereitung zurückzuführen. Betamethason sollte – auch wegen der größeren klinischen Erfahrung - als Mittel der Wahl für die antenatale Therapie betrachtet werden.

Die NIH haben in ihrem Consensus Conference Statement folgendes Dosierungsschema empfohlen: 2 x 12 mg Betamethason im Abstand von 24 Stunden (1).

Kortikoide spielen eine wichtige Rolle in der Reifung der fetalen Lunge durch verschiedene Mechanismen: gesteigerte Synthese von verschiedenen Surfactantkomponenten (vor allem Phosphatidylcholin, Surfactantproteine A und B in den Pneumozyten Typ II) zur Reduktion der Oberflächenspannung, Reifung des Antioxidans-Enzym-Systems sowie Erhöhung der Lungendehnbarkeit durch Elastinvermehrung (2).

Tabelle 3: Glukokortikoid-regulierte Enzyme in der fetalen Lunge (nach Ballard, Ballard,2)

Enzym/ Protein	Funktion
Fettsäuresynthetase	Schlüsselregulator für die Fettsynthese
Phosphatidsäure-Phosphatase	liefert Diacylglycerol für Phospholipidsynthese
Cu-, Zink-Superoxiddismutase	Antioxidans
Katalase	Antioxidans
Glutathionperoxidase	Antioxidans
β- adrenerger Rezeptor	vermittelt Katecholamineffekte
Apoprotein A	Einfluß auf Surfactantstruktur und - Stoffwechsel
Apoprotein B	Bildung des oberflächenspannungsreduzierenden Lipidfilms
Apoprotein C	Stabilisierung des Lipidfilms
Apoprotein C	Immunabwehrprotein
Na-K-ATPase	Regulation des Ionen- und Flüssigkeitsstroms
Na-Kanal (Alpha -Untereinheit)	Regulation des Ionen- und Flüssigkeitsstroms
Lyso-Phosphatidylcholin-Acyl-CoA-Acyltransferase	wandelt ungesättigtes in gesättigtes PC

Als Alternativen zum Glukokortikoid ist Ambroxol (Mucosolvan®) im klinischen Einsatz. Es wird als Kurzinfusion 1000 mg infundiert. Der Effekt auf die fetale Lunge ist erst nach 4 bis 5 Tagen zu erwarten. Thyroxin (intraamnial appliziert, wöchentlich 500 µg) zeigt erst nach zweimaliger Gabe, frühestens nach einer Woche eine Wirkung. Auch versucht man durch Kombinationen mit Thyroxin, TRH, Prolactin, STH, Carnitin oder Theophyllin einen Synergismus zu erreichen (20).

Zur Feststellung der fetalen Lungenreife dient die Bestimmung des Lecithin-Sphingomyelin-Quotienten in der Amnionflüssigkeit. Bei ausreichender Lungenreife ist die Ratio > 2 (48).

1.3. Allgemeine Wirkungsweise der Glukokortikoide

Glukokortikoide bilden eine Gruppe von Steroidhormonen, die neben den Mineralokortikoiden und Sexualhormonen in der Nebennierenrinde gebildet werden. Die wichtigsten natürlichen Glukokortikoide sind Kortisol, Kortison und Kortikosteron. Die Synthese und die Sekretion unterliegen der hypothalamisch-hypophysären Steuerung (48).

Glukokortikoide zeigen starke Wirkungen auf den Stoffwechsel und auf verschiedene Gewebe.

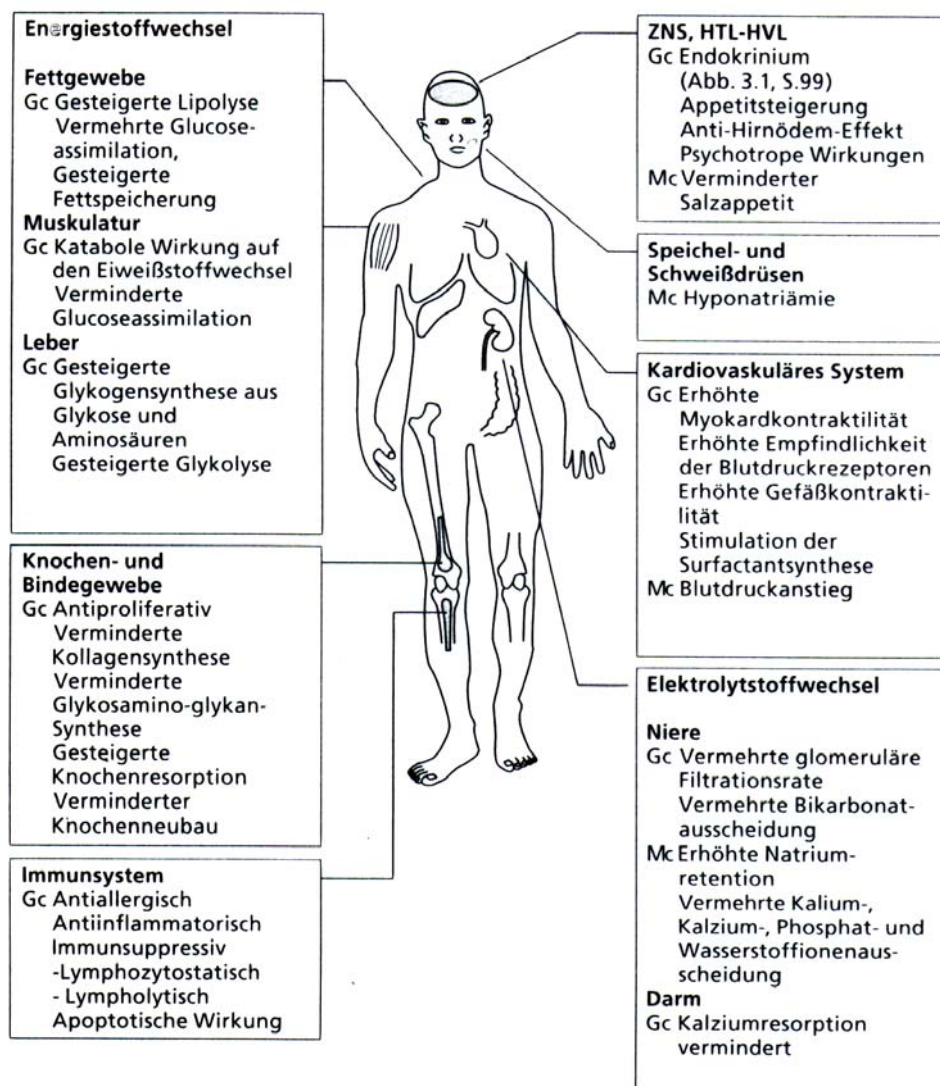


Abb. 2: Glukokortikoidwirkung auf den Stoffwechsel (aus Hatz,23)

Kortisol wird besonders in Stresssituationen (bei Angst, Hunger, Trauma oder starken Temperaturschwankungen) von der Zona fasciculata der Nebennierenrinde sezerniert. Physiologische

Wirkungen sind quasi im gesamten Organismus nachzuweisen. Die Effekte des endogenen Glukokortikoids können durch die Applikation eines synthetischen Steroids verstärkt werden.

Die meisten Kortikoideffekte werden durch Wechselwirkungen mit spezifischen intrazellulären Glukokortikoidrezeptoren der Zielzellen ausgelöst. Die Dichte dieser Rezeptoren variiert in verschiedenen Geweben stark: z.B. in peripheren Lymphozyten 2150, in kultivierten Chondrozyten 56000. Sie stammen aus dem Zellkern und wandern in Anwesenheit von Glukokortikoiden in das Zytoplasma.

Man unterscheidet die intrazellulären rezeptorvermittelten zellkerngesteuerten, sog. genomvermittelten Wirkungen, die zur Steigerung oder Hemmung der Synthese von speziellen Eiweißprodukten führen, von den vorwiegend in der Zellmembran ablaufenden zellkernunabhängigen Wirkungen. Die genomvermittelten Effekte werden spezifische Glukokortikoideffekte genannt. Sie treten erst einige Zeit nach einer Kortikoidgabe auf und sind auch noch nach Verschwinden des Kortikoids aus der extrazellulären Flüssigkeit für längere Zeit nachweisbar (23,29).

Intrazelluläre Wirkung

In der Zelle bindet das Glukokortikoidmolekül an spezielle intrazelluläre Rezeptoren des Zytoplasmas. Der Glukokortikoidrezeptor gehört neben anderen Steroidhormonrezeptoren zu den nukleären Transkriptionsfaktoren. Er wird durch das Glukokortikoidmolekül als Liegand aktiviert. Durch die konsekutive Änderung der Transkriptionsrate beeinflussen sie die zellkerngesteuerte Eiweißsynthese.

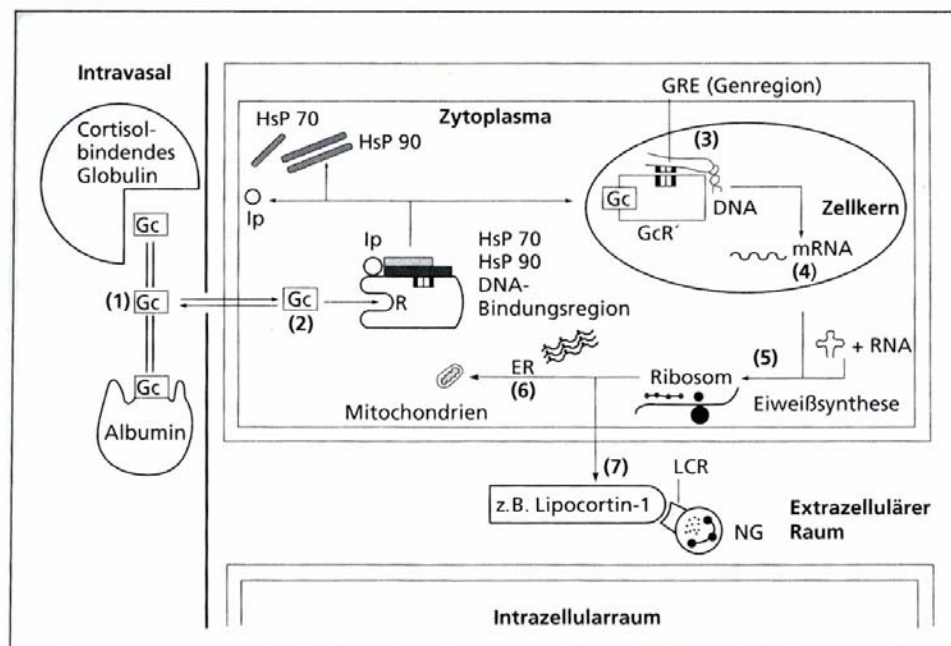


Abb. 3: Modell der rezeptorvermittelten Glukokortikoidwirkung, Ziffern in Klammern siehe Text (aus Hatz,23)

1. Das Glukokortikoidmolekül (Gc) diffundiert durch die Zellmembran ins Zytosol, bindet an und aktiviert den Glukokortikoidrezeptor (R), der aus dem Zellkern stammt.
2. Dadurch ändert dieser seine Struktur und wird zum aktivierten Kortikoid-Rezeptor-Komplex (GcR') und löst sich in verschiedene Teile auf: GcR', zwei Hitzeschockproteine (HsP) von 70 und 90 kDa und in ein 56 kDa-Immunophilin. Durch das Freiwerden der Hitzeschockproteine ändert sich die Rezeptorstruktur so, dass die DNA-Bindungsregion im Rezeptor zugänglich wird.
3. GcR' wandert in den Zellkern und bindet an spezifische DNA-Sequenzen (glucocorticoid responsive element = GRE). Glukokortikoide wirken auf kortikoidempfindliche Zellen durch direkte oder indirekte Regulierung der Transkription spezieller Zielgene. Schätzungsweise gibt es zwischen 10 und 100 Gene pro Zelle, die direkt reguliert werden. Viele Gene werden je-

doch indirekt durch die Wechselwirkung des Glukokortikoidrezeptors mit anderen Transkriptionsfaktoren gesteuert.

4. Durch die Bindung des aktivierten Kortikoid-Rezeptor-Komplexes an die passende Genregion (GRE) wird nach induzierter Gentranskription durch die messenger-RNA (mRNA) und nachfolgender Translation mittels transfer-RNA (tRNA)
5. eine vermehrte Eiweißsynthese an den Ribosomen in Gang gesetzt.
6. Es entstehen Proteine (z.B. Enzyme), die Wirkung auf intrazelluläre Strukturen (z.B. auf Mitochondrien), aber auch solche Substanzen, die nach Ausschleusung aus der Zelle an anderen Zielorten wirken (z.B. auf das Immunsystem).

Glukokortikoide beeinflussen auch posttranskriptionelle Prozesse wie die RNA-Translation oder die Proteinsekretion.

Unspezifische, nicht genomvermittelte Glukokortikoidwirkungen sind Soforteffekte, die innerhalb von Sekunden nach Applikation sehr hoher Dosen induziert werden. So führt der Einbau des Kortikoids in die Zellmembran zu membranstabilisierenden Wirkungen (23).

Auf einige unerwünschte Wirkungen von Glukokortikoiden, die das Gefäßsystem und die zerebrale Funktion betreffen, sei an dieser Stelle aufmerksam gemacht.

1. Glukokortikoide führen zu einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks über eine periphere Vasokonstriktion. Für Adulte wurden eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, eine erhöhte Zahl von Angiotensin II-Rezeptoren (Typ I) und eine Hemmung vasodilatatorischer Mechanismen (Prostaglandine, Kallikrein-Kinin-System) nachgewiesen.
2. Glukokortikoide bedingen über verschiedenen Zwischenschritte eine verminderte Produktion vasodilatatorisch wirksamer Prostaglandine (PGE_2) im Hirngewebe. Das vasokonstriktorisches $\text{PGF}_{2\alpha}$ bleibt unbeeinflusst.
3. Im Tierversuch und beim Menschen wurden Glukokortikoideffekte auf die Hirnfunktion (Kognition, Vigilanz, Gedächtnis, Emotionen) belegt. Glukokortikoide führen rezeptorvermittelt zu einer Abnahme der neuronalen Erregbarkeit im Hippokampus.

Unphysiologische Glukokortikoidplasmaspiegel haben neurotoxische Wirkungen im sich entwickelnden und adulten Gehirn. So kann es zu einer Dendritendegeneration, gefolgt von Apoptose im Hippokampus kommen (Tierversuche mit Ratten und Primaten).

4. Im sich entwickelnden Gehirn lösen Glukokortikoide eine Hemmung der Neuro-, Gliagenese und der Myelinisierung aus. Die lokale zerebrale Glukoseutilisation wird durch Glukokortikoide vermindert. Vermutet wird eine Hemmung des Glukosetransportes in die Neurone oder ein glukokortikoidbedingt erniedrigter Energiebedarf durch verminderte neuronale Aktivität (57).

1.4. Pharmakologische Charakterisierung von Betamethason (Celestan[®])

Der Wirkstoff von Celestan soluble[®] ist Betamethason, das zu den fluorierten Glukokortikoiden gehört und von allen therapeutisch verwandten Kortikoiden die stärkste antiphlogistische und -allergische Wirkung, jedoch keine messbare mineralokortikoide Wirkung hat.

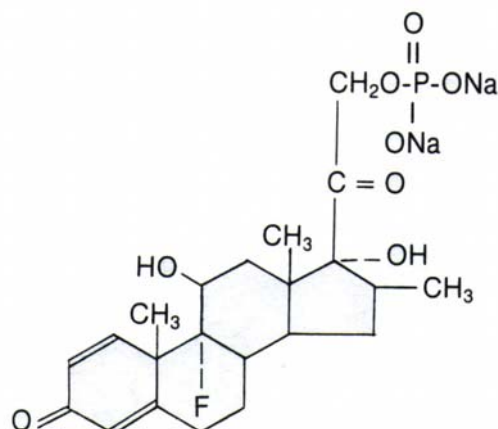
Tabelle 4: relative Wirkstärken der Glukokortikoide bezogen auf Kortisol (29)

Substanz	Handelsname	relative gluko- kortikoide Potenz	relative mineralo-kortikoide Potenz
Kortison	Cortison CIBA	0,8	0,8
Kortisol	Hydrocortison	1	1
Prednison	Decortin Ultracorten	4	0,6
Prednisolon	Decortin H Ultracorten H	4	0,6
Prednyliden	Decortilen	4	0
Methylprednisolon	Urbason	5	0
Triamcinolon	Volon	6	0
Fluokortolon	Ultralan	5	0
Paramethason	Monocortin	10	0
Dexamethason	Fortecortin Decadron	30	0
Betamethason	Betnesol Celestan	30	0

Chemische Formel: 9 α - Fluor-16 β -methylprednisolon

Summenformel: C₂₂H₂₈FNa₂O₈P

Strukturformel (66):



Von allen verwendeten Glukokortikoiden hat Betamethason die stärkste Wirksamkeit pro Milligramm.

Tabelle 5: Äquivalenzdosen von verschiedenen Glukokortikoiden (23)

mg	Kortikoid
1,0	Betamethason
1,5	Dexamethason
4,0	Paramethason
8,0	Methylprednisolon, Triamcinolon
10,0	Prednisolon, Prednison
12,0	16- Methylprednisolon
40,0	Hydrocortison
50,0	Cortison

Der Wirkungseintritt ist abhängig von der Geschwindigkeit der Abspaltung des Phosphatesters vom Gesamtmolekül. Durch hohe Abspaltgeschwindigkeit werden bereits 30 Minuten nach der Injektion von Betamethasondinatriumphosphat maximale Plasmakonzentrationen erreicht. 48 Stunden nach Applikation ist das Betamethason fast vollständig ausgeschieden, einige Stunden nach der Injektion kommt es zu einer ausgeprägten Suppression des endogenen Kortisols als Ausdruck der pharmakodynamischen Aktivität des Medikamentes.

Die Plasmahalbwertszeit liegt bei 300 Minuten.

Die biologische Halbwertszeit als Maßstab für die Wirkungsdauer beträgt 36 bis 54 Stunden, für Prednisolon ca. 12 bis 36 Stunden. Danach gehört Betamethason zu den langwirkenden Kortikoiden.

Voraussetzung für die pharmakodynamische Effektivität eines Kortikoids ist seine biologische Verfügbarkeit, die zu einem wesentlichen Anteil vom Maß der Eiweißbindung abhängt. Therapeutisch wirksam ist nur der proteinfreie Steroidanteil. Die synthetischen Kortikoide werden fast ausschließlich an Plasmaalbumine gebunden, wobei die Proteinbindung mit Zahl, Art und Stellung der Substituenten am Molekül korreliert. Im Gegensatz zum Kortisol, bei dem mit steigender Plasmakonzentration der gebundene Anteil von etwa 80 % auf 50 % abnimmt, bleibt die Eiweißbindung der synthetischen Kortikoide nahezu konzentrationsunabhängig und beträgt beim Betamethason nur 63% (66).

Prednison und Prednisolon werden in der Plazenta durch die 11-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 inaktiviert und gelangen nur zu 10 % in den kindlichen Kreislauf. Dexamethason und Betamethason werden dagegen in der Plazenta fast nicht inaktiviert und sind

auch deshalb in der prophylaktischen Therapie des RDS bevorzugt. Schnell werden auch beim Fetus ausreichende Plasmaspiegel erreicht.

Der die Surfactantsynthese stimulierende Effekt scheint genomvermittelt, da die maximale Wirkung erst nach 24 Stunden klinisch nachweisbar ist und dann bis zu 7 Tagen anhält (23).

1.5. Der Fet unter Beta- bzw. Dexamethasonwirkung

Bei der Analyse von Nebenwirkungen von Beta- bzw. Dexamethason ist eine Unterscheidung nach der Dauer der Anwendung notwendig. Bei längerer Behandlung mit Glukokortikoiden sind im Allgemeinen erhebliche Nebenwirkungen zu erwarten:

- Suppression der CRF- und ACTH-Sekretion
- Induktion einer Cushing-ähnlichen Symptomatik
- Wachstumsverzögerungen bei Kindern
- verminderte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus
- Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhoe, Hirsutismus, Impotenz)
- Natriumretention, Ödembildung, Hypertonie
- Striae rubrae, Hautatrophie, Steroidakne
- Osteoporose
- Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Pseudotumor cerebri
- Magen-Darm-Ulcera
- Leukozytose, Polyglobulie, Schwächung der Immunabwehr
- Katarakt u.a.m.

Laut Gebrauchs- und Fachinformation von Celestan solubile^R sei die Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen bei kurzfristiger Anwendung gering (19).

Berichte über das seltene Auftreten von Lungenödemen bei gleichzeitiger Gabe von Betasympathikomimetika liegen vor. Dabei spielt jedoch wahrscheinlich das Tokolytikum die ursächliche Rolle. Lungenödeme wurden bei alleiniger Verwendung von Betamethason nicht beobachtet (21).

Bei häufiger Betamethasongabe (dreifach oder öfter) wurde ein höheres Infektionsrisiko bei der Mutter festgestellt. Dies sollte bei der Nutzen-Risiko-Abwägung bedacht werden (54).

Durch die immunsuppressive Wirkung des Medikamentes könnte ein erhöhtes Infektionsrisiko für die Mutter und das Kind unterstellt werden; prospektive Studien konnten dies nach einmaligem Behandlungszyklus aber nicht nachweisen (10).

Insbesondere die möglichen Langzeiteffekte auf den Feten nach mehrmaliger Lungenreifeinduktion sind in letzter Zeit heftig in der Diskussion. Im Tierversuch (Maus, Schaf, Affe) führte eine mehrmalige antenatale Glukokortikoidgabe zu einem reduziertem Plazenta- und Geburtsgewicht und später zu Erkrankungen des metabolischen Syndroms (3).

Noch bemerkenswerter sind jedoch Befunde, die zeigen, dass antenatale wiederholte Kortikosteroidgaben neben einer globalen Reduktion des Hirngewichtes zu einer gestörten Myelinisierung und neuronalen Entwicklung in Hippokampus und Gyrus dentalis führen (17). Diese klinischen und tierexperimentellen Daten fordern ein Überdenken des bislang üblichen Dosierungsverhaltens. Besonders kritisch sollte eine Wiederholung der Betamethasonbehandlung nach 7 Tagen geprüft werden.

Auch kurzfristige Nebenwirkungen der Glukokortikoide auf den Feten sind bekannt. Mehrere Studien untersuchten das veränderte Verhalten des Feten unter dem Einfluss der die Lungenreife induzierenden Medikamente. Besonders verdient gemacht haben sich Rotmensch (Israel) und Mitarbeiter bei der Bearbeitung dieses Themas (51,52,53). Sie verglichen den Effekt von Betamethason bzw. Dexamethason auf das kindliche Herzfrequenzmuster und seine biophysikalischen Aktivitäten bewertet durch das fetale biophysikalische Profil nach Manning.

Die Beurteilung des fetalen biophysikalischen Profils nach Manning und Mitarbeitern dient als nichtinvasive, allerdings zeitlich aufwendige Überwachungsmethode des Feten in utero.

Neben den sonografisch beurteilten fetalen Atem- und Körperbewegungen und der Fruchtwassermenge gehen Herzfrequenzmuster aus dem CTG in die Bewertung ein.

Für fünf Variable (fetale Atembewegungen, fetale Körperbewegungen, fetaler Tonus, reaktive fetale Herzfrequenz, Fruchtwassermenge) können 0 oder 2 Punkte vergeben werden. 7 bis 10 Punkte gelten als Normbereich, bei 6 oder weniger als 6 Punkten muss der Verdacht auf einen fetale Gefährdung durch Hypoxie geäußert werden (49).

Sechsendvierzig schwangere Frauen mit drohender Frühgeburt (27. bis 34. Schwangerschaftswoche) erhielten entweder Beta- oder Dexamethason zur Induktion der fetalen Lungenreife. Achtundvierzig Stunden nach Beta- oder Dexamethasongabe nahmen die Akzelerationen, die kurz- und langfristigen Herzfrequenzänderungen, die Dauer der höherfrequenten Phasen im CTG (registriert jeweils eine Stunde) im Vergleich zum Ausgangsbefund ab. Die sonografisch je über 30 Minuten beobachteten Kindsbewegungen und die Dauer der fetalen Atembewegungen verringerten sich 48 Stunden nach Medikamentenapplikation erheblich sowohl bei Dexamethason als auch bei Betamethason, wobei die Veränderungen in der Betamethasongruppe (außer bei den Atembewegungen) deutlicher waren. Bei 71.8 % der Feten unter Betamethason und bei 12.5 % der Feten unter Dexamethason waren weniger als 2 Körper- oder Beinbewegungen zu beobachten. Fünf Feten der Betamethasongruppe und zwei der Dexamethasongruppe hatten sowohl ein silentes CTG über eine Stunde als auch in Richtung fetale Gefährdung suspekten Bewegungsmuster, d.h. biophysikalische Profile von gleich oder kleiner als 4/ 10.

Alle Parameter kehrten nach 96 Stunden zur Ausgangslage zurück.

Die Basalfrequenz und die Zahl der Dezelerationen blieben unbeeinflusst.

Rotmensch zeigte, dass beide Medikamente eine deutliche, aber vorübergehende Suppression der fetalen Herzfrequenzcharakteristik und der biophysikalischen Aktivität des Feten induzieren (53).

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine weitere Studie desselben Autors. 31 Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen zwischen der 27. und 32. Schwangerschaftswoche erhielten zwei Dosen Betamethason i.m. im Abstand von 24 Stunden. Vor der ersten Gabe und 48 sowie 96 Stunden danach wurde das fetale Verhalten sonografisch über 30 Minuten beobachtet, eine Doppler-Untersuchung der A. cerebri media und der A. umbilicalis durchgeführt.

Es wurde nachgewiesen, dass die Zahl und auch die Gesamtdauer der Atembewegungen nach 48 Stunden um 83.0 % bzw. um 90.4 % im Vergleich zum Ausgangsbefund abnahmen. Die fetalen Beinbewegungen verminderten sich um 53.2 % , die Stammbewegungen um 48.6 %. Fruchtwassermenge und kindliche Herztöne waren bei allen Patienten normal. Nach 48 Stunden hatten 14 von 31 Feten und 4 von 31 Feten biophysikalische Profile von 6/10 bzw. 4/10, vor Medikamentengabe dagegen keiner der 31 Feten. Nach 96 Stunden gab es keinen Unterschied zum Ausgangsbefund. Die Pulsatilitätsindizes der A. umbilicalis und der A. cerebri media blieben nach 48 und nach 96 Stunden unverändert (52).

Eine medikamenteninduzierte Veränderung im fetalen Verhalten wiesen Rotmensch und Mitarbeiter auch durch folgende Untersuchung an 26 Schwangeren nach: Die fetale Schreckreaktion in Form von fetaler Bewegung auf eine vibroakustische Stimulation gegeben auf das mütterliche Abdomen wurde vor sowie 48 und 96 Stunden nach Betamethasongabe sonografisch beurteilt. Vor der Medikamentengabe reagierten 22 von 26 Feten (84.6 %) energisch. Nach 48 Stunden zeigten nur 3 von 26 (11.5 %) eine heftige, 8 lediglich eine träge und 11 keine Schreckreaktion. Die Befunde nach 96 Stunden entsprachen denen vor der Medikamentengabe. Rotmensch leitete von dieser Untersuchung ab, dass Betamethason eine Suppression der durch das zentrale Nervensystem gesteuerten biophysikalischen Aktivität, einschließlich des hirstammabhängigen Schreckreflexes zu bedingen scheint (51).

Erwähnenswert ist auch die Arbeit von Derks et al. (12). Auch er konnte eine Reduktion der kurz- und langfristigen Herzfrequenzänderungen, eine Verminderung der fetalen Körperbewegungen auf 50 % des Ausgangswertes am Tag 2 nach Betamethasongabe an 31 Frauen zwischen der 26. und 32. Schwangerschaftswoche nachweisen. Bei einem Drittel der Fälle fiel die Bandbreite in den pathologischen Bereich. Die Phasen körperlicher Inaktivität wurden länger, Atembewegungen fehlten über lange Strecken am Tag 2. Die Häufigkeit der Augenbewegungen jedoch blieben unverändert. Alle gefundenen Veränderungen normalisierten sich und kehrten am Tag 4 zur Ausgangslage zurück. Die gleichen fetalen Reaktionen waren bei Wiederholung der Betamethasongabe 2 Wochen später zu beobachten (Derks et al, 1997, 12).

1995 veröffentlichten Ville et al. ihre Untersuchung, die den Effekt von Betamethason auf das fetale Herzfrequenzmuster von normalen dichorioten Zwillingsschwangerschaften (26. bis 33. Schwangerschaftswoche) nachweisen sollte. Eine computergestützte Analyse des CTG von 46 Feten erfolgte am Tag 0, am Tag 1 und zwischen dem 4. und 7. Tag nach viermaliger i. m.-Gabe von je 3 mg Betamethason innerhalb von 48 Stunden. Es gelang der Nachweis einer Abnahme der kurz- und langfristigen Herzfrequenzänderungen. Die Zahl der Kindsbewegungen (von der Mutter gezählt, erhebliche Schwankungsbreite) und die basale fetale Herzfrequenz blieben unverändert. Vier bis sieben Tage nach Betamethasongabe kam es zu einer Zunahme der Akzelerationsrate im CTG (64).

Dopplersonografische Untersuchungen beider Uterinarterien, der Umbilikalarterien, der fetalen descendierenden Aorta, der fetalen Nieren- und Cerebralarterien vor, 24 und 72 Stunden nach Betamethasongabe an 18 Schwangere mit drohender vorzeitiger Entbindung wurden von Cohlen et al durchgeführt. Eine statistisch signifikante Änderung des Pulsatilitätsindexes auch nur einer dieser untersuchten Gefäße konnte nicht nachgewiesen werden. Cohlen schlussfolgert, dass die vorübergehende Reduktion der fetalen Bewegungen und der Herzfrequenzvariabilität nicht durch eine fetale Hypoxämie zu erklären ist (8).

Ebenfalls normale Doppleruntersuchungen der A. uterina, der Aa. umbilicales, der Aorta descendens und der A. cerebri media im Rahmen eines singulären Betamethasonzyklus bei 40 Feten mit intrauteriner Wachstumsverzögerung wurden von Senat et al 2000 veröffentlicht. Die Doppleruntersuchung könne dazu nützlich sein, sich des fetalen Wohlbefindens während der Behandlung mit Glukokortikoiden zu versichern (59).

Dass es zur Abnahme der fetalen Aktivität nach Betamethasongabe an die Gravida kommt, bestätigte auch eine bereits 1988 publizierte Studie. 180 Schwangere (zwischen der 29. und der 34. SSW) zählten jeweils eine Stunde in Linksseitenlage die spürbaren Kindsbewegungen. Die Durchschnittswerte der Kindsbewegungen pro Stunde lagen vor Steroidgabe bei 33.9 (9 bis 85), 24 Stunden nach der ersten Medikamentengabe bei 3.5 (0 bis 17) und 24 Stunden nach der letzten Steroidgabe wieder bei 35.9 (13 bis 78), (30).

Auch tierexperimentell wurde sowohl bei Therapie mit Beta- als auch mit Dexamethason bei graviden Schafen ein moderater Abfall der fetalen Atembewegungen bemerkt (12).

Eine vorübergehende Verminderung der fetalen Herzfrequenzvariabilität bei Glukokortikoidtherapie wiesen auch Multon et al. (42) bei der computergestützten Analyse des CTG bei 55 Feten mit Wachstumsretardierung (26. bis 31. SSW) nach. Diese war nur für Betamethason, nicht aber für Dexamethason statistisch signifikant.

Untersuchungen mit Dexamethason lieferten zum Teil abweichende Ergebnisse. So ergab eine vergleichende Auswertung der Kardiotokogramme bei 28 Frauen mit Hochrisikoschwangerschaft (27. bis 32. SSW) zwei Tage vor und 4 Tage nach der Behandlung mit 2 x 12 mg Dexa-

methason im Abstand von 12 Stunden eine signifikante Steigerung der fetalen kurzfristigen Herzfrequenzänderungen am Tag nach der ersten Medikamentengabe. Der Autor weist ausdrücklich auf den Unterschied zwischen seinen Ergebnissen und den Beobachtungen unter Betamethason hin (11).

Diese Beobachtungen werden durch eine vergleichende prospektive Studie bestätigt, die das fetale Verhalten nach Betamethason- bzw. Dexamethasongabe verglich. Am Tag 1 nach Dexamethasongabe an die Mutter zeigte sich eine Steigerung der kurzfristigen fetalen Herzfrequenzänderungen am Tag 1. Am Tag 2 verringerte sich bei den Feten, deren Mütter mit Betamethason behandelt wurden, die Variabilität der fetalen Herzfrequenz um 19 % und die fetalen Kinds- und Atembewegungen nahmen um 49 % resp. 85 % ab. Alle Veränderungen waren am Tag 4 nicht mehr nachweisbar (41).

Bei einer vergleichenden Analyse der CTG bei Beta- bzw. Dexamethason kommt Senat 1998 zu einem ähnlichen Resultat: In der Betamethasongruppe wurde eine Verminderung der FHR-Variabilität gefunden, nicht aber in der Dexamethasongruppe (58).

Abweichende Beobachtungen machte Magee, Oxford, bei einer randomisierten Doppelblindstudie, die die Effekte von Beta- bzw. Dexamethason auf die fetale Herzfrequenz vergleichen sollte. Es wurde im Unterschied zu den vorgenannten Studien bei beiden Steroiden eine erhöhte kurz- und langfristige Herzfrequenzvariabilität sowie eine niedrigere FHR-Basalfrequenz am Tag 1 nach Medikamentengabe festgestellt. Am Tag 2 war bei beiden Medikamenten die Höhe der Herzfrequenzvariabilität geringer. Beta- und Dexamethason hatten die gleichen Effekte (38).

Diese Arbeiten zeigen, dass es zu profunden Veränderungen des fetalen Verhaltens nach Kortikoidgabe an die Mutter kommt. Die zitierten Untersuchungen liefern z.T. widersprüchliche Ergebnisse, beweisen aber eindeutig, dass die Veränderungen vorübergehend, d.h. medikamenteninduziert und reversibel sind. Eine Erklärung wird von den Autoren nicht gegeben. Der Pathomechanismus ist noch ungeklärt.

1.6. Ein Fallbeispiel

Am 30.11. 1999 wurde die Patientin A. B., eine 34-jährige II- Gravida, I- Para mit 27+ 3 SSW auf die präpartale Station der Frauenklinik des Zentralklinikum gGmbH Suhl aufgenommen. Neben einem allgemeinen Erschöpfungszustand bei familiärer Stresssituation klagte die Patientin über „ein Druckgefühl nach unten“ und leichte Diarrhoe. Zur stationären Aufnahme waren weder eine vorzeitige Wehentätigkeit noch eine Zervixinsuffizienz nachzuweisen. Der Muttermund war geschlossen, sakral positioniert, ausreichend lang und ohne Trichterbildung am inneren Muttermund. Die Schwangerschaft war sonografisch zeitgerecht entwickelt, die Doppleruntersuchung des fetoplazentaren Kreislaufes unauffällig, lediglich uteroplazentar fand sich einseitig ein Widerstandsindex im oberen Normbereich.

Unter körperlicher Schonung und oraler Magnesiumsubstitution gab die Patientin eine Besserung des Allgemeinbefindens an. Die durchgängigen Stühle waren spontan rückläufig, eine infektiöse Genese konnte ausgeschlossen werden. Die Blutdruckwerte waren normoton, eine Schilddrüsenfunktionsstörung lag nicht vor. Das kleine Blutbild war für das Schwangerschaftsalter unauffällig. Für die geklagten Beschwerden ließ sich keine organische Ursache sichern.

Das CTG vor der ersten Betamethasongabe: rege Kindsbewegungen, Fischer- Score 10 Punkte:

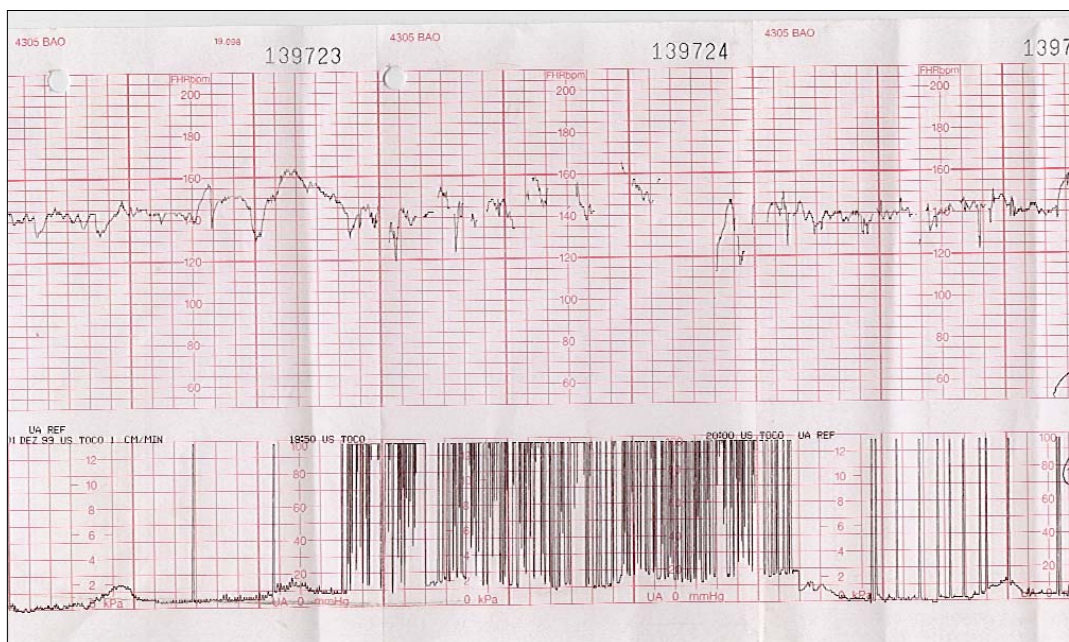


Abb. 4: CTG vor Betamethason

Im Verlauf des 2. 12. kam es jedoch eindeutig zum Auftreten einer vorzeitigen Wehentätigkeit. Eine Behandlung mit intravenöser Bolustokolyse und intravenöser Magnesiumgabe machte sich erforderlich. Aufgrund des Schwangerschaftsalters wurde parallel eine RDS-Prophylaxe mit Betamethason durchgeführt.

Am 3.12. sistierte die Wehentätigkeit. Auffällig jedoch wurde die Patientin durch ein silentes CTG, das sich auch nach längerer Beobachtung und Weckreiz nicht besserte.

Das CTG 36 Stunden nach Betamethason: keine Kindsbewegungen, schmale Bandbreite, keine Akzelerationen:

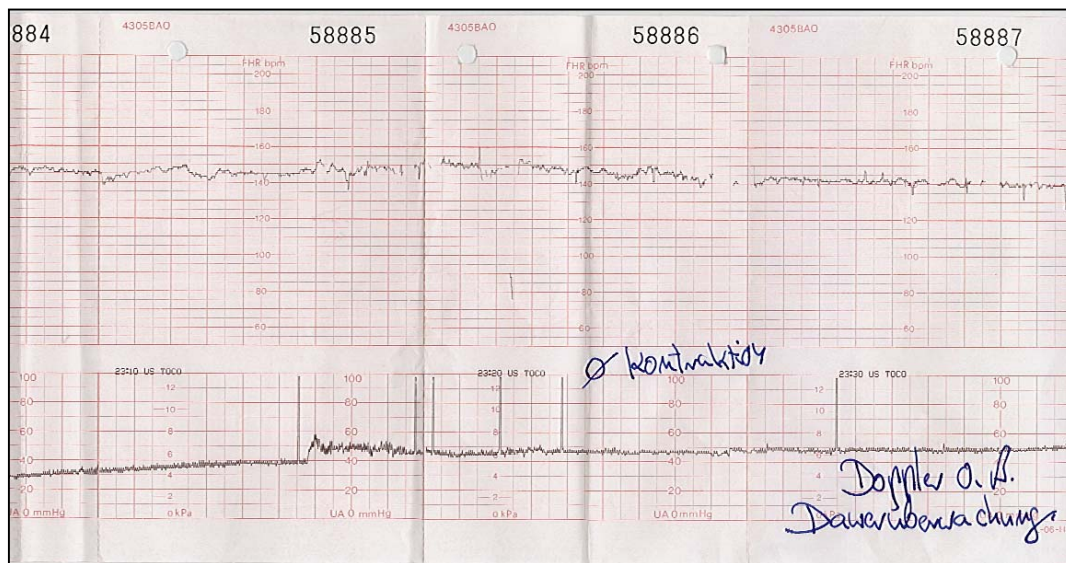


Abb. 5: CTG 36 Stunden nach Betamethason

Eine Doppleruntersuchung (A. uterina bds., A. umbilicalis) am 4.12. um 0.30 Uhr ergab einen Normalbefund.

Das CTG 39 Stunden nach Betamethason, Doppler-Befund, normale Befunde für Nabelarterien-pH (intraoperativ bei der Sectio bestimmt):



Abb. 6: CTG 39 Stunden nach Betamethason

Der CTG-Verlauf war für die Diensthabenden beunruhigend und deutete auf eine zunehmende fetale Bedrohung hin.

Am 4. 12. um 4.01 Uhr wurde wegen dringenden Verdachts auf eine intrauterine Hypoxämie ein Mädchen durch primäre Sectio entbunden: C.B., Geburtsgewicht 1000g (zwischen der 25. und 50. Perzentile), Länge 28 cm, Kopfumfang 25 cm, Apgar-Werte 8/9/9, Nabelarterien-pH 7.37.

Die unmittelbar postnatale Anpassung gestaltete sich problemlos. Es waren lediglich eine leichte Rachentoilette und zwei Blähatemzüge über Maske erforderlich. Das Allgemeinbefinden stabilisierte sich unter Sauerstoffvorlage.

Nach 15 Minuten wurde wegen interkostaler und epigastrischer Einziehungen eine Pharynx-CPAP mit 3 cm Wassersäule und einem FiO₂ von 0.5 angelegt.

Das Frühgeborene wurde auf der neonatologischen Intensivstation aufgenommen. Im Röntgenbild des Thorax zeigte sich ein Atemnotsyndrom II. Grades mit einem feingranulär-retikulären Muster des Lungengerüsts und einem Bronchoaerogramm.

Die Therapie wurde durch ein Atemanaleptikum (Theophyllin[®]) und Ambroxol (Mucosolvan[®]) zur Förderung der Lungereife ergänzt. Die Ernährung erfolgte parenteral bilanziert.

Im Laufe des ersten Lebenstages kam es zu einer zunehmenden Sauerstoffbedürftigkeit und Dyspnoe. Eine Intubation und Beatmung wurden notwendig. Das Röntgenbild des Thorax war

jetzt im Sinne eines Atemnotsyndroms III. Grades verändert (Unschärfe der Herz- und Zwerchfellkonturen). Einmalig wurde Curosurf[®] (Surfactant) intratracheal verabreicht. Der weitere Verlauf war kompliziert (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: weitere postnatale Komplikationen und Behandlungsmaßnahmen

Komplikation	therapeutische Maßnahmen
Hyperbilirubinämie	Fototherapie
Pneumothorax	Drainage, Hochfrequenzbeatmung
Anämie	4 x Transfusion von Erythrozytenkonzentrat
Hypotonie	Gabe von Volumen, Dopamin, Dobutrex
nekrotisierende Enterokolitis	Laparatomie, kutanes Enterostoma
Frühgeborenenkrämpfe	Lepinal
bronchopulmonale Dysplasie	Dexamethason, Sauerstoffgabe, Inhalationen
Ileus bei Stomarückverlegung	Relaparatomie

Im Januar wurde C.B. bei Routinekontrollen als MRSA-Keimträgerin identifiziert, und entsprechende hygienische Maßnahmen veranlasst.

C.B. konnte am 13.3. in häusliche Pflege entlassen werden.

Entlassungsgewicht: 2930 g

Nahrung: 6 x 65 ml Muttermilch

Therapie bei Entlassung: 2 x ½ Lepinalette; 1 x 1 D- Fluorette 1000

Aus heutiger Sicht muss resümiert werden, dass die Sectioindikation möglicherweise unberechtigt war. Der unmittelbar postpartale neonatale Zustand war unauffällig. Das "schlechte" CTG ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Celestan[®]-Gabe zurückzuführen. Die normalen Doppler-Befunde hätten für ein zunächst abwartendes Verhalten Rückhalt geben können.

Die heute vorhandenen Erkenntnisse waren vor 3 Jahren noch nicht verfügbar.

Dieser Fall war andererseits aber der Auslöser und Anlass, vorliegende Studie durchzuführen.

1.7. Nomenklatur, Einflussgrößen und Bedeutung der kurzfristigen fetalen Herzfrequenzänderungen im CTG

Der menschliche Organismus ist sowohl vor als auch nach der Geburt in der Lage, sich auf variable Bedingungen (z.B. Temperatur, Sauerstoff-, Nährstoffangebot) einzustellen. Insbesondere zwischen dem Herzkreislaufsystem des Feten und des geborenen Kindes bestehen anatomische Unterschiede. Plazentare Atmung, Ernährung und Ausscheidung erfordern diese. Die Regulationsprinzipien und Anpassungsmechanismen an veränderte innere und äußere Bedingungen differieren jedoch nicht.

Das Wirkungsgefüge der Regulationsmechanismen im Herzkreislaufsystem, darunter die Variabilität der (fetalen) Herzfrequenz, ermöglicht es, bei unterschiedlichen inneren und äußeren - auch ungünstigeren Bedingungen - die Lebensvorgänge der Zellen aufrechtzuerhalten.

Die Fähigkeit des Feten zur kurzfristigen Änderung der Herzfrequenz ist Ausdruck einer gesunden Anpassungsfähigkeit und somit Kennzeichen eines physiologischen Zustandes. Eine kontinuierlich konstante Herzfrequenz kommt unter normalen Bedingungen in der Natur nicht vor.

Die Kardiotokographie, d.h. die simultane Aufzeichnung der fetalen Herzfrequenz und der Wehentätigkeit über mindestens 30 Minuten, zählt zu den sowohl ante- als auch intrapartal am häufigsten eingesetzten geburtsmedizinischen Überwachungsverfahren. Die biophysikalische Überwachung des Feten hat das Ziel, eine fetale Zustandsverschlechterung rechtzeitig auszumachen und erforderliche Maßnahmen (z.B. Tokolyse, Schwangerschaftsbeendigung) einleiten zu können.

Die Beurteilung der fetalen Herzfrequenz und ihrer Dynamik stellt das wichtigste Beurteilungskriterium in der CTG-Diagnostik dar. Die fetale Herzfrequenz reflektiert die komplexe zentralnervöse Steuerung von Hämodynamik und Körperbewegungen des Kindes in utero. Das normale fetale Herzfrequenzmuster zeigt eine Basalfrequenz von 110 bis 150 pro Minute, periodische Akzelerationen in der Regel bei Kindsbewegungen, eine ausreichende Variabilität oder Bandbreite und keine Dezelerationen.

Die fetalen Herzfrequenzänderungen werden in drei Hauptgruppen unterteilt:

1. langfristige
2. mittelfristige
3. kurzfristige.

Unter der basalen Herzfrequenz wird die fetale Herzfrequenz verstanden, die über einen längeren Zeitraum (5 bis 10 min) bei einem etwa konstanten Mittelwert gehalten wird. Sie ist also das Frequenzniveau zwischen den mittelfristigen FHF-Änderungen. Als Normwert gilt der Bereich zwischen 120 und 160 spm (31). Ein Anstieg des Niveaus ist durch einen erhöhten Sympathiko-, ein Abfall durch einen verstärkten Vagotonus zu begründen.

Mittelfristige Frequenzänderungen werden im Zusammenhang mit Kindsbewegungen oder Uteruskontraktionen bewertet. Akzelerationen sind Herzfrequenzbeschleunigungen, Dezelerationen sind Herzfrequenzabfälle, die sich von der basalen Herzfrequenz abheben.

Kurzfristige Herzfrequenzänderungen innerhalb einer Minute (Synonyme: Oszillation, Fluktuation) haben in der fetalen Zustandsdiagnostik ausschlaggebende Bedeutung. Die Irregularität der fetalen Herzfrequenz wird sowohl nach ihrer Amplitude als auch ihrer Frequenz charakterisiert. Die Oszillationsamplitude oder Bandbreite lässt sich ermitteln, indem man zwei fiktive Linien durch die oberen und unteren Umkehrpunkte der Herzfrequenzkurve legt.

Die Oszillationsfrequenz ist definiert als die Zahl der Schwingungen pro Minute. Man kann zu ihrer Ermittlung die Nulldurchgänge (nach Fischer), die Zahl der Umkehrpunkte (nach Römer) oder die Zahl der Zyklen (nach Hammacher) bestimmen.

Nach Hammacher werden vier Oszillationstypen definiert nach der Amplitude unterschieden.

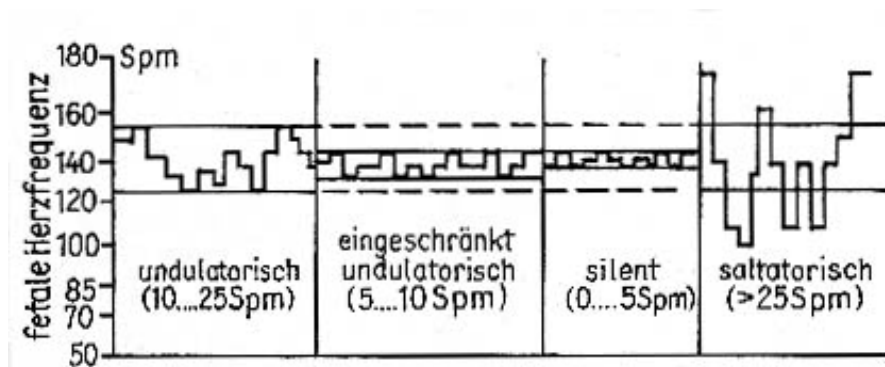


Abb. 7: Schema Oszillationstypen nach Hammacher (25)

Schließlich gehört zur Irregularität der Herzfrequenz auch die Mikrofluktuation oder Kurzzeitschwankung. Sie ist die eigentliche Schlag-zu-Schlag-Varianz und als treppenförmige Kurve dem Verlauf der fetalen Herzfrequenz überlagert.

Deren Bewertung findet im klinisch Alltag jedoch (noch) keine Berücksichtigung.

Einflussgrößen der kurzfristigen FHF- Änderungen

Kurzzeitschwankungen sind im weitesten Sinne Ausdruck wechselnder Vagus- und Sympathikuseinflüsse auf den Herzschrittmacher, den Sinusknoten. Efferente Impulse des Vagus laufen über die Rr. cardiaci, die des Sympathikus über die Nn. accelerantes.

Die Bandbreite des CTG ist zunächst von der Qualität der Signalgewinnung und -verarbeitung abhängig. Diese ist insbesondere beim Einsatz von Ultraschall schlecht, besser bei Phono- und Elektrokardiographie.

Physiologische, pharmakologische und pathophysiologische Faktoren haben einen bedeutungsvollen Einfluss auf die fetalen Herzfrequenzmuster. Zahlreiche dieser Faktoren werden in der CTG-Beurteilung nur bedingt oder gar nicht berücksichtigt: mütterlicher Blutdruck, humorale Faktoren (wie der maternofetale Übergang von Katecholaminen), Genussmittelabusus, Körpertemperatur (z.B. Fieber der Schwangeren) und Körperhaltung. Auch hat das Schwangerschaftsalter, der Säure-Basen-Status einen Einfluss auf die fetale Herzfrequenz. Im Folgenden einige Bemerkungen zu den wichtigsten Einflussfaktoren:

1. Fetale Verhaltenszustände und Bewegungsmuster

Die Alterationen der fetalen Herzfrequenzmuster werden den von Nijhuis und Prechtl 1982 beschriebenen fetalen Verhaltenszuständen zugeordnet.

Tabelle 7: Beurteilungsschema für die Klassifikation fetaler Verhaltenszustände (45)

Zustand	1F= Tiefschlaf	2F= Aktiv- Schlaf	3F= ruhig- wach	4F= aktiv- wach
Körperbewegung	isolierte „startles“	periodisch, häufig	keine	heftig, langandauernd
Augenbewegung	keine	konstant vorhanden	periodisch	vorhanden
FHF	stabil, geringe Variabilität	häufige, kleine bis mäßige, große Variabilität	stabil, mäßige Variabilität	instabil, oft tachykard, große und lange Akzelerationen
postnatal korrespondierend zu/ zum	NREM- Schlaf	REM- Schlaf	„quiet alertness“, ruhiger Wachzustand	aktiver Wachzustand

Sind im Wachzustand die Neuronen der Formatio reticularis aktiviert, ist die Impulsfrequenz des Sympathikus höher, die Variabilität der fetalen Herzfrequenz größer. Während des Schlafes nehmen die Efferenzen ab, die Oszillationsamplitude, seltener auch die –frequenz, werden geringer.

Bei geburtsreifen Kindern sind die zyklischen Wechsel der Herzfrequenzmuster und die hiermit assoziierten Wechsel der fetalen Verhaltens- und Bewegungsmuster zwischen Ruhe (Stadium 1F, Dauer 20 bis 30 min) und Aktivität (Stadium 2F, Dauer 20 bis 90 min) ein sicheres Zeichen für intrauterines Wohlbefinden. In diesen beiden genannten Stadien verbringen reife Feten etwa 80 - 90 % der Zeit. Den Rest verbringen sie im ruhigen (Stadium 3F) oder aktiven (Stadium 4F) Wachzustand.

Reife Feten sind nur ca. 10 % des Tages wach, davon entfallen 6 - 8 % auf den Aktiv-Wach-Zustand. Dieser ist durch lange Akzelerationen und höherfrequente Herzaktionen gekennzeichnet. Der überwiegende Teil des Tages wird also schlafend verbracht. Fetale Tiefschlafphasen gehen mit FHF-Mustern einher, die auch bei bedrohlichen Situationen beobachtet werden. Die unterschiedlichen physiologischen Verhaltenszustände liefern dann einen Falschpositivbefund im CTG. Zur weiteren Abklärung werden fetale Stimulationstests (akustische oder besser vibroakustische Reize) eingesetzt. Man kann die Rate von Fehlbeurteilungen potentiell krankhafter Herzfrequenzmuster deutlich reduzieren.

2. Medikamente

In Abhängigkeit von Dosis und Applikationsart führen zentral sedierende Medikamente, wie z. B. Dolantin[®] (Pethidin), Valium[®] (Diazepam), Dilauid[®] (Hydromorphon) zur Einengung der Bandbreite, kaum zur Abnahme von Oszillationsfrequenz oder Mikrofluktuation. Sedativa können parallel auch einen Verlust von Herzfrequenzalterationen bedingen.

Anästhetika und Antiepileptika können die Herzfrequenzvariabilität herabsetzen und einen silenten FHF-Kurvenverlauf bewirken. Betamimetika (zur Tokolyse und beim Asthma bronchiale eingesetzt) können die fetale Herzfrequenz erhöhen und gleichzeitig die CTG-Bandbreite einengen. Betarezeptorenblocker können dosisabhängig zur Blockade des sympathischen Nervensystems führen, Bradykardien, Tachykardien und abgeflachte Akzelerationen auslösen.

3. Hypoxisch bedingte Schädigung

Fetaler Sauerstoffmangel führt zu einer Störung zentralnervöser Regulationsmechanismen, die zu einer Aktivitätsminderung führen (Hypotonie, Abnahme fetaler Atem- und Körperbewegungen) und simultan einen Rückgang von Akzelerationen bedingen.

Ein silentes (wörtlich „stilles“) CTG, d.h. die Abnahme der Oszillationsamplitude unter 5 spm, kann ein Anzeichen einer bedrohlichen intrauterinen Situation sein. Sollte neben der

Oszillationsamplitude auch die Oszillationsfrequenz unter 2/min fallen, hat das silente CTG-Muster sowohl antepartal als auch unter der Geburt große prognostische Bedeutung.

Das präfinal silente CTG wird durch zentrale Hypoxie mit Ausbleiben zentraler vegetativer Nervenimpulse begründet. Das fetale Herz arbeitet zunehmend in Sinusautorhythmie.

4. Missbildungen

Typisch für einen Anenzephalus ist ein silentes CTG mit einem völligen Oszillationsverlust.

5. Vitien und Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen

Auch können fetale kardiale Erkrankungen durch Verminderung der Oszillationsamplitude (eventuell der Oszillationsfrequenz) auffallen, z. B. höhergradige AV-Blöcke oder Vorhofseptumdefekte mit Störungen der Erregungsleitung. Diese sind meist mit einer niedrigen Basalfrequenz kombiniert.

(16,25)

Bedeutung kurzfristiger FHF-Veränderungen

Die Kardiotokographie zählt zu den weltweit sowohl prä- als auch intrapartal am häufigsten eingesetzten Überwachungsverfahren. Entscheidend ist die Kenntnis von Warnzeichen möglicher fetaler Gefährdung im CTG. Dabei ist die Oszillation im CTG ein wichtiges Kriterium. Als Zeichen eines möglichen fetalen Notzustandes sind zunächst eine Steigerung der Oszillationsamplitude und der -frequenz zu verstehen. Ein unphysiologisches Erfordernis nach Anpassung bei guter Kompensationsfähigkeit der fetalen Regulationsmechanismen muss dann vermutet werden.

Ein silentes CTG mit einer Oszillationsamplitude unter 5 spm kennzeichnet einen Verlust in der Feinrhythmik. Sind ein physiologischer Ruhezustand oder pharmakologische Einflüsse ausgeschlossen, muss von einem Verlust der Anpassungs- und Kompensationsfähigkeit des Feten ausgegangen werden. Weiterführende geburtsmedizinische Untersuchungen (fetale Ultraschalluntersuchungen, Doppleruntersuchungen versorgender und fetaler Gefäße, Weckversuch, Bestimmung der Fruchtwassermenge, Registrierung des fetalen Bewegungsprofils) müssen abgeschlossen und eventuell erforderliche geburtsmedizinische Konsequenzen gezogen werden.

2. Fragestellung

Im klinischen Alltag der Pränatalmediziner kommt es nach Betamethasongabe an die Schwangere gelegentlich zu Veränderungen des fetalen Verhaltens und des Kardiotokogramms, der Screeningmethode zur Überwachung des fetalen Zustandes. Häufig verschlechtert sich das CTG. Die Bandbreite nimmt ab. Auch werden die Akzelerationen und Kindsbewegungen unter Betamethasonwirkung weniger. In Einzelfällen wird sogar ein silentes CTG registriert. Werden diese Symptome losgelöst von der spezifischen Situation betrachtet, sind sie Hinweise, die einen fetalen Distress vermuten lassen. Die Angst um eine Notsituation des Feten in utero kann zu einer unnötig frühen Beendigung der Schwangerschaft führen, wie das Fallbeispiel zeigt.

Eine Abgrenzung zwischen fetalem Notzustand und einer möglicherweise zeitlich begrenzten, nicht akut lebensbedrohlichen Reaktion des Feten auf die Medikamentengabe an die Mutter muss erfolgen, um die Gravida und den Feten vor einem möglicherweise unnötigem frühen Entbinden zu bewahren.

Ziel und Auftrag dieser Arbeit ist, die CTG-Merkmale und die Zahl der von der Mutter gezählten Kindsbewegungen während der Betamethasonbehandlung zu untersuchen.

Es soll eine Angabe über die Häufigkeit des Auftretens von Abweichungen zum Ausgangsbefund gemacht werden.

Da in der wissenschaftlichen Literatur keine befriedigende Erklärung für die beschriebenen Phänomene geliefert wurde, soll eine Hypothese zu den zugrundeliegenden biochemischen Vorgängen aufgestellt werden.

Mögliche praktische Konsequenzen für den klinisch tätigen Geburtsmediziner und die Hebamme werden diskutiert.

3. Material und Methode

3.1. Patientengut

Aus dem Patientengut der präpartalen Station der Frauenklinik des Zentralklinikums gGmbH Suhl wurden 38 Einlingsschwangerschaften mit drohender Frühgeburt ausgewählt. Das Schwangerschaftsalter lag zwischen der 25. und 34. Schwangerschaftswoche. Wegen drohender Frühgeburt erhielten die Patientinnen eine Behandlung mit Betamethason zur Induktion der fetalen Lungenreife.

Verabreicht wurden laut internationalem Standard 2 x 12 mg Betamethason (Celestan[®]) i.m. im Abstand von 24 Stunden.

Patientinnen mit suspekten oder pathologischen Dopplerbefunden (A. umbilicalis, A. cerebri media), Zwillingsschwangerschaften, Symptomen einer schweren Präeklampsie und pathologischen CTG-Befunden vor der Celestan[®]-Applikation wurden von der Studie ausgeschlossen. Eine Übersicht zum Patientengut befindet sich auf den Seiten 69/70.

3.2. Auswertungsparameter

Das Kardiotokogramm und die Zahl der Kindsbewegungen wurden vor (entspricht Tag 0) und bis 96 Stunden nach Betamethason (entspricht Tag 4) erfasst. Das CTG wurde jeweils zur gleichen Tageszeit, in Linksseitenlage und über mindestens 30 Minuten auf übliches CTG-Papier mit Millimereinteilung aufgezeichnet. Der Papiervorschub betrug 1 cm pro Minute. Die Datenerfassung erfolgte visuell.

Ausgewertet wurden als Absolutwert und als Fischer-Score-Wert:

- die fetale basale Herzfrequenz (Mittelwert der Herzfrequenz über 5 bis 10 min in spm)
- die Bandbreite (Differenz zwischen höchstem und niedrigstem Umkehrpunkt in spm)
- die Nulldurchgänge (Zahl des Kreuzens der gedachten Mittellinie in einer Minute).

Ausgewertet wurden als Fischer-Score-Wert:

- die Akzelerationen
- die Dezelerationen.

Als CTG-Bewertungsmittel kam der Fischer-Score zum Einsatz. Fünf CTG-Merkmale werden mit je 0 bis 2 Punkten bewertet, das jeweils ungünstigste Kriterium wird berücksichtigt:

Tabelle 8: Fischer- Score- Bewertung (31)

Punkte	0	1	2
FHR= fetale basale Herzfrequenz	< 100 oder > 180	100- 120 oder 160- 180	120- 160
Bandbreite (spm)	< 5	5- 9 oder > 30	10- 30
Nulldurchgänge/ min	< 2	2- 6	> 6
Akzelerationen	keine	periodisch	sporadisch
Dezelerationen	späte, variable mit ungünstigen Zusatzkriterien	variable	keine, sporadische Dip 0

Die Kindsbewegungen wurden von der Schwangeren vor und im Laufe der Betamethasonbehandlung nach folgendem Schema erfasst:

Tabelle 9: Erfassung von Kindsbewegungen nach Zählung durch die Schwangere

Datum	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
09.00- 09.30					
11.00- 11.30					
13.00- 13.30					
15.00- 15.30					
17.00- 17.30					
19.00- 19.30					
Gesamt:					

Die Daten wurden in folgende Tabelle eingetragen. Die Tabellenzellen für die fetale Herzfrequenz, die Bandbreite und die Nulldurchgänge wurden geteilt, um jeweils den Absolut- und den Fischer-Score-Wert erfassen zu können.

Tabelle 10: Datenerfassung

SSW		Tag vor C.		Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag4	
CTG											
	FHR										
	BB										
	ND										
	A										
	D										
KB											

Bewertet wurde im ersten Teil der Studie (4.1.) der erste Behandlungszyklus der jeweiligen Patientin, in den zweiten Teil der Studie (4.2.) gingen z.T. mehrere Behandlungszyklen derselben Patientin ein (Gesamtzahl 80).

3.3. Statistische Bearbeitung

Für die Absolutzahlen bzw. die Fischer-Score-Werte für die fetale basale Herzfrequenz, die Bandbreite des CTG, die Nulldurchgänge pro Minute, die Akzelerationen und Dezelerationen, die Summe der Fischer-Score-Einzelkriterien und die Zahl der Kindsbewegungen wurde ein Mittelwertvergleich der Tag 1, 2, 3 und 4 im Vergleich zum Ausgangsbefund (Tag 0) durchgeführt. Um zu klären, ob die aufgetretenen Unterschiede zwischen den Mittelwerten zufällige Schwankungen sind oder nicht, erfolgte die statistische Auswertung mit Hilfe des Wilcoxon-Tests (<http://intranet.dshs-koeln.de>, 27). Das Signifikanzniveau wurde bei 0.05 festgelegt.

Die Daten wurden tabellarisch durch „Excel“ erfasst und bearbeitet.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm SPSS, Fa. SPSS München erstellt.

Geschrieben wurde diese Arbeit auf einem Personalcomputers (Pentium III) mit dem Schreibprogramm „Microsoft Word“.

4. Ergebnisse

4.1. Analyse des jeweils ersten Behandlungszyklus

4.1.1. Kindsbewegungen

Die Zahl der von der Mutter verspürten Kindsbewegungen nahm unter Wirkung von Betamethason am Tag 1 und am Tag 2 im Vergleich zum Ausgangsbefund statistisch signifikant ab.

Tabelle 11: Zahl der Kindsbewegungen nach Zählung durch die Mutter

Tag	0	1	2	3	4
Mittelwert	50,67	36,28	29,85	40,89	53,89
Minimum	18	14	7	19	21
Maximum	104	68	68	94	122

Tabelle 12: statistische Bewertung

	Tag 1 zu Tag 0	Tag 2 zu Tag 0	Tag 3 zu Tag 0	Tag 4 zu Tag 0
Signifikanzniveau	0,002	0,000	0,124	0,533

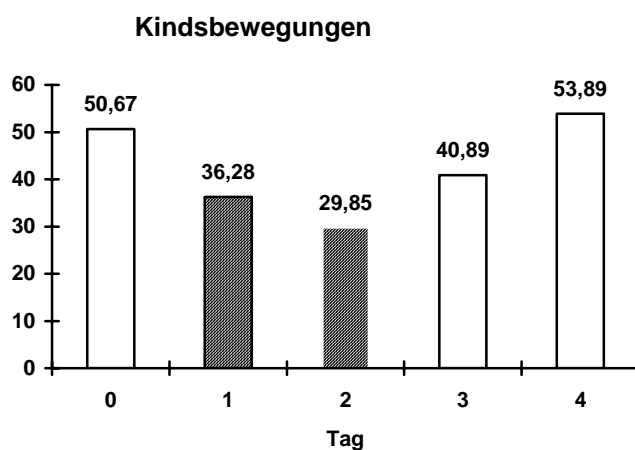


Abb. 8: Diagramm zum Verlauf der Kindsbewegungen nach Zählung durch die Mutter
(schraffiert dargestellt sind statistisch signifikante Veränderungen)

4.1.2. Fetale Basalfrequenz

Die fetale Basalfrequenz nahm nur am Tag 1 im Vergleich zum Ausgangswert statistisch signifikant ab. Im weiteren Verlauf ergaben sich keine Unterschiede zum Ausgangsbefund.

Tabelle 13: fetale Basalfrequenz im Verlauf der Betamethasonbehandlung

Tag	0	1	2	3	4
Mittelwert	143,5	138,9	140,9	142,5	143,1
Minimum	130	115	110	120	125
Maximum	165	155	170	172	170

Tabelle 14: statistische Bewertung

	Tag 1 zu Tag 0	Tag 2 zu Tag 0	Tag 3 zu Tag 0	Tag 4 zu Tag 0
Signifikanzniveau	0,022	0,225	0,755	0,537

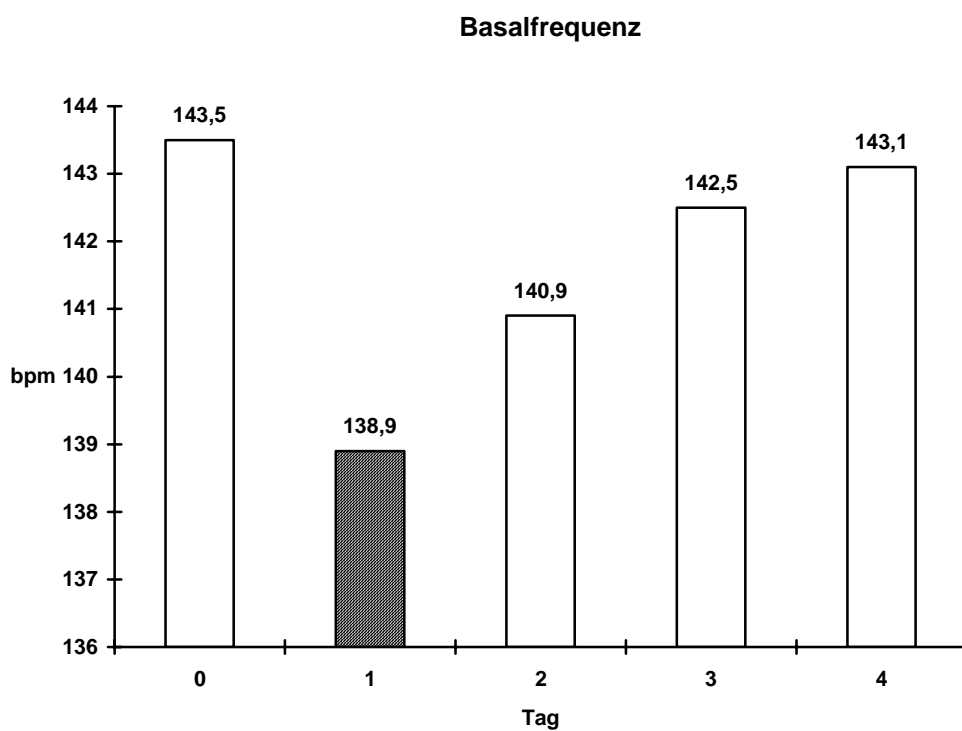


Abb. 9: Diagramm zum Verlauf der fetalen Basalfrequenz

(schraffiert dargestellt sind statistisch signifikante Veränderungen)

Die Fischer-Score-Bewertung für die basale Herzfrequenz ändert sich im Verlauf der Behandlung nicht statistisch signifikant.

Tabelle 15: Fischer-Score-Werte für die fetale Herzfrequenz im Verlauf der Betamethasonbehandlung

Tag	0	1	2	3	4
Mittelwert	1,97	1,97	1,92	1,94	1,97
Minimum	1	1	1	1	1
Maximum	2	2	2	2	2

Tabelle 16: statistische Bewertung

	Tag 1 zu Tag 0	Tag 2 zu Tag 0	Tag 3 zu Tag 0	Tag 4 zu Tag0
Signifik.-niveau	1,000	0,317	0,564	1,000

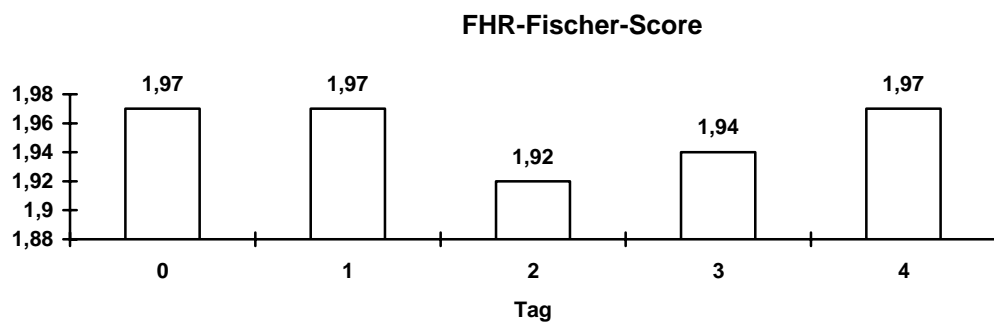


Abb. 10: Diagramm zum Verlauf der Fischer-Score-Bewertung für die fetale Herzfrequenz

4.1.3. Bandbreite

Das Niveau der Bandbreite vermindert sich an den Tagen 1, 2 und 3 im Vergleich zum Ausgangsbefund vor Celestan^R-Gabe, z.T. erheblich. Am Tag 4 ist der Ausgangswert wieder erreicht.

Tabelle 17: Bandbreite im Verlauf der Betamethasonbehandlung

Tag	0	1	2	3	4
Mittelwert	12,97	8,74	7,74	8,22	12,55
Minimum	7	3	3	2	7
Maximum	22	20	18	15	21

Tabelle 18: statistische Bewertung

	Tag 1 zu Tag 0	Tag 2 zu Tag 0	Tag 3 zu Tag 0	Tag 4 zu Tag 0
Signifikanzniveau	0,000	0,000	0,000	0,259

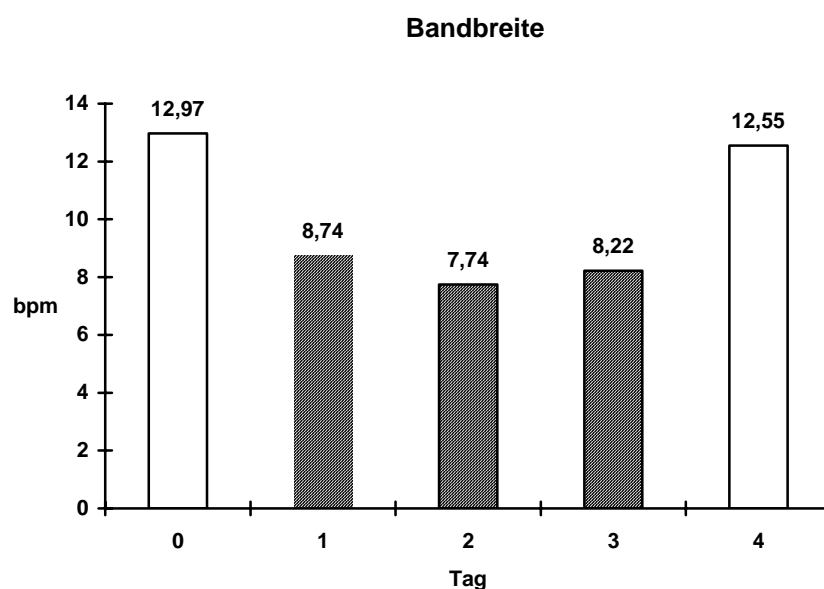


Abb. 10: Diagramm zum Verlauf der Bandbreite

(schraffiert dargestellt sind statistisch signifikante Veränderungen)

Fischer-Score-Bewertung für die Bandbreite

Die Abnahme der Punktwerte für die Bandbreite an den Tagen 1, 2 und 3 nach Celestan^R- Gabe ist statistisch signifikant. Am Tag 4 stimmt die Bewertung wieder mit dem vor Medikamentengabe überein.

Tabelle 19: Fischer-Score-Werte für die Bandbreite im Verlauf der Betamethasonbehandlung

Tag	0	1	2	3	4
Mittelwert	1,74	1,21	1,05	1,19	1,64
Minimum	1	0	0	0	1
Maximum	2	2	2	2	2

Tabelle 20: statistische Bewertung

	Tag 1 zu Tag 0	Tag 2 zu Tag 0	Tag 3 zu Tag 0	Tag 4 zu Tag 0
Signifikanzniveau	0,000	0,000	0,000	0,366

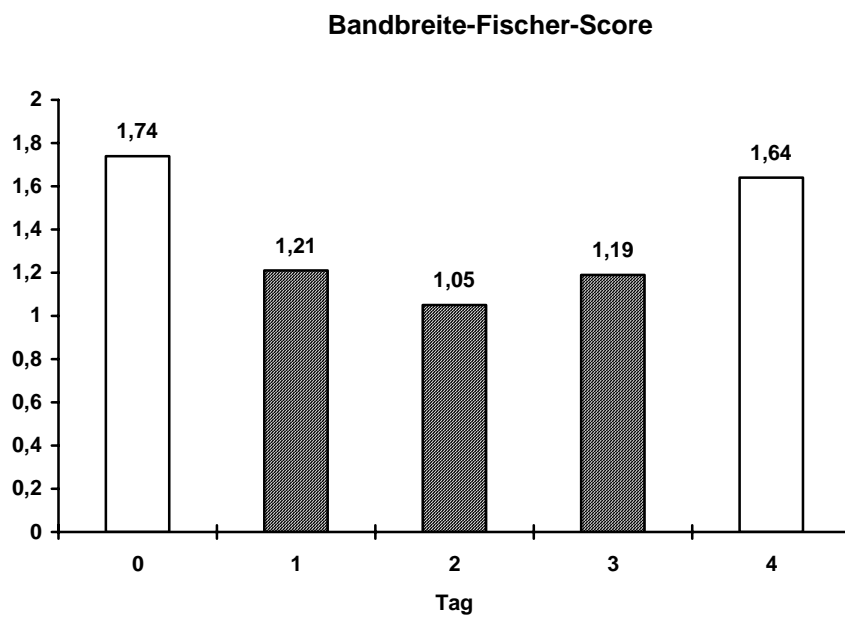


Abb. 11: Diagramm zum Verlauf der Fischer-Score-Werte für die Bandbreite
(schraffiert dargestellt sind statistisch signifikante Veränderungen)

4.1.4. Nulldurchgänge

Die nur geringen Änderungen der Absolutzahlzahl als auch der Fischer-Score-Bewertung der Nulldurchgänge ist nicht statistisch signifikant.

Tabelle 21: Nulldurchgänge im Verlauf der Behandlung mit Betamethason

Tag	0	1	2	3	4
Mittelwert	8,84	9,13	8,37	8,33	8,36
Minimum	5	4	5	3	5
Maximum	16	22	16	20	13

Tabelle 22: statistische Bewertung

	Tag 1 zu Tag 0	Tag 2 zu Tag 0	Tag 3 zu Tag 0	Tag 4 zu Tag 0
Signifikanzniveau	0,863	0,359	0,152	0,703

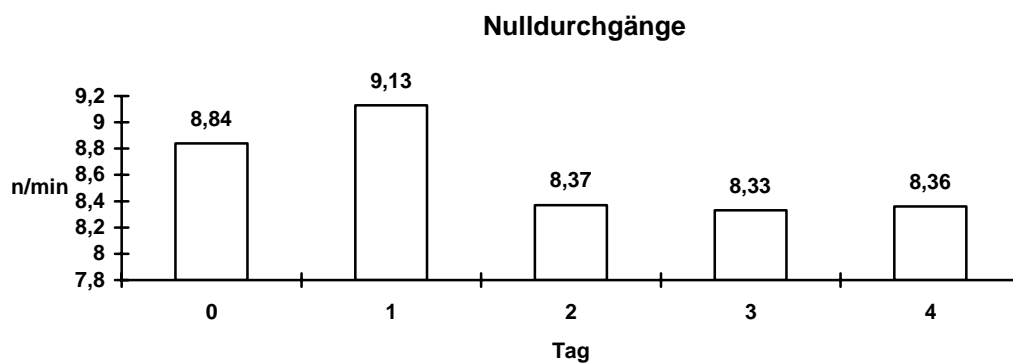


Abb. 12: Diagramm : Mittelwert der Nulldurchgänge im Verlauf der Betamethasonbehandlung

Fischer-Score-Bewertung der Nulldurchgänge

Die Abnahme der Fischer-Score-Werte für die Nulldurchgänge zeigt keine statistische Signifikanz.

Tabelle 23: Fischer-Score-Werte für die Nulldurchgänge im Verlauf der Betamethasonbehandlung

Tag	0	1	2	3	4
Mittelwert	1,87	1,84	1,76	1,77	1,79
Minimum	1	1	1	1	1
Maximum	2	2	2	2	2

Tabelle 24: statistische Bewertung

	Tag 1 zu Tag 0	Tag 2 zu Tag 0	Tag 3 zu Tag 0	Tag 4 zu Tag 0
Signifikanzniveau	0,763	0,248	0,213	0,317

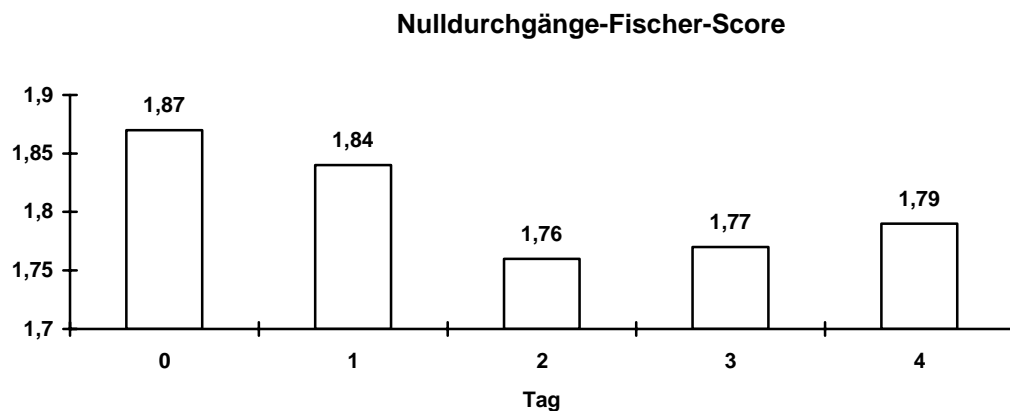


Abb. 13: Diagramm: Fischer-Score-Wert für die Nulldurchgänge

4.1.5. Akzelerationen

Am Tag 2 und am Tag 3 sind weniger Punkte für die Akzeleration zu vergeben gewesen als am Tag vor Celestan[®]-Gabe. Diese Veränderung ist statistisch signifikant. Das Niveau der Akzelerationen gleicht am Tag 4 wieder dem Ausgangswert.

Tabelle 25: Verlauf der Fischer-Score-Bewertung für Akzelerationen

Tag	0	1	2	3	4
Mittelwert	1,95	1,87	1,47	1,61	1,85
Minimum	1	0	0	0	0
Maximum	2	2	2	2	2

Tabelle 26: statistische Bewertung

	Tag 1 zu Tag 0	Tag 2 zu Tag 0	Tag 3 zu Tag 0	Tag 4 zu Tag 0
Signifikanzniveau	0,276	0,003	0,009	0,157

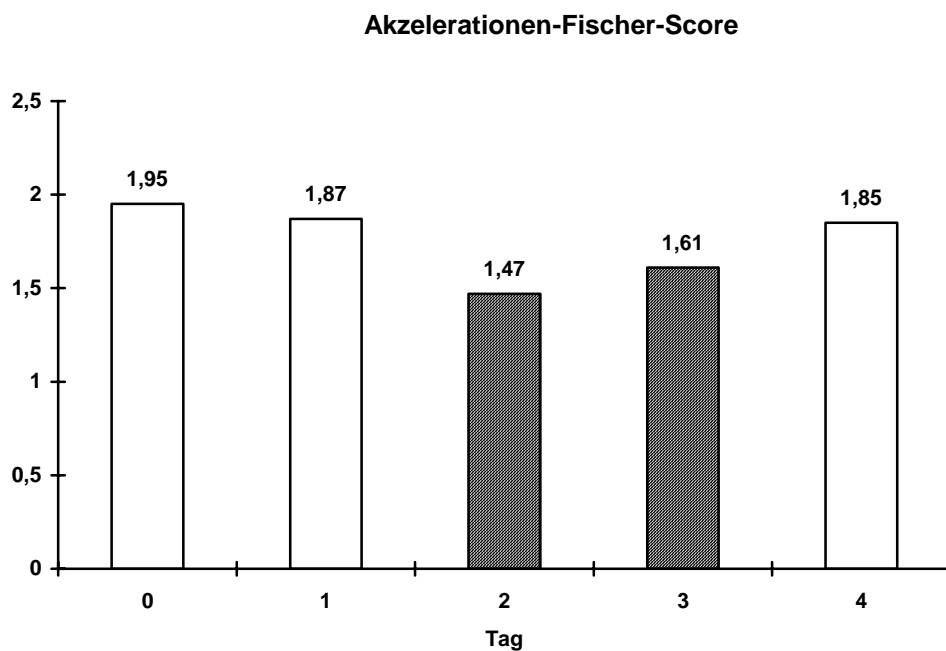


Abb. 14: Diagramm : Fischer-Score-Wert für die Akzelerationen im Verlauf der Betamethasonbehandlung
(schraffiert dargestellt sind statistisch signifikante Veränderungen)

4.1.6. Dezelerationen

Die Änderung in der Punktbewertung für die Dezelerationen ist im Laufe der Celestan^R-Therapie nicht statistisch signifikant.

Tabelle 27: Fischer-Score-Werte für Dezelerationen im Verlauf der Betamethasonbehandlung

Tag	0	1	2	3	4
Mittelwert	1,97	1,95	1,95	1,94	1,97
Minimum	1	1	1	1	1
Maximum	2	2	2	2	2

Tabelle 28: statistische Bewertung

	Tag 1 zu Tag 0	Tag 2 zu Tag 0	Tag3 zu Tag 0	Tag 4 zu Tag 0
Signifikanzniveau	0,564	0,564	0,564	1,000

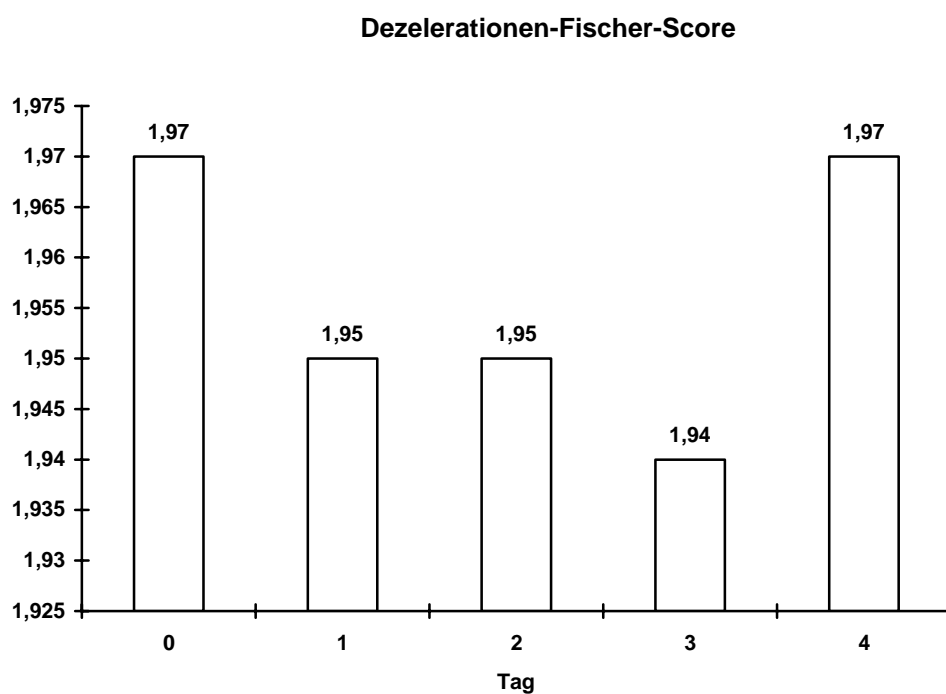


Abb. 15: Diagramm Fischer-Score-Wert für die Dezelerationen im Verlauf der Betamethasonbehandlung

4.1.7. Fischer-Score-Summen-Wert

Die Abnahme der Fischer-Score-Werte am Tag 1, Tag 2 und Tag 3 im Vergleich zum Ausgangsbefund am Tag 0, also vor Celestan[®]-Gabe, sind statistisch signifikant. Am Tag 4 wird das Ausgangsniveau wieder erreicht, d.h. es gibt am Tag 4 keinen signifikanten Unterschied zum Tag 0 mehr.

Tabelle 29: Fischer-Score-Summenwert im Verlauf der Betamethasonbehandlung

Tag	0	1	2	3	4
Mittelwert	9,5752	8,8788	8,2424	8,5152	9,2121
Minimum	8,00	5,00	6,00	5,00	6,00
Maximum	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00

Tabelle 30: statistische Bewertung

	Tag 1 zu Tag 0	Tag 2 zu Tag 0	Tag 3 zu Tag 0	Tag 4 zu Tag 0
Signifikanzniveau	0,014	0,000	0,000	0,186

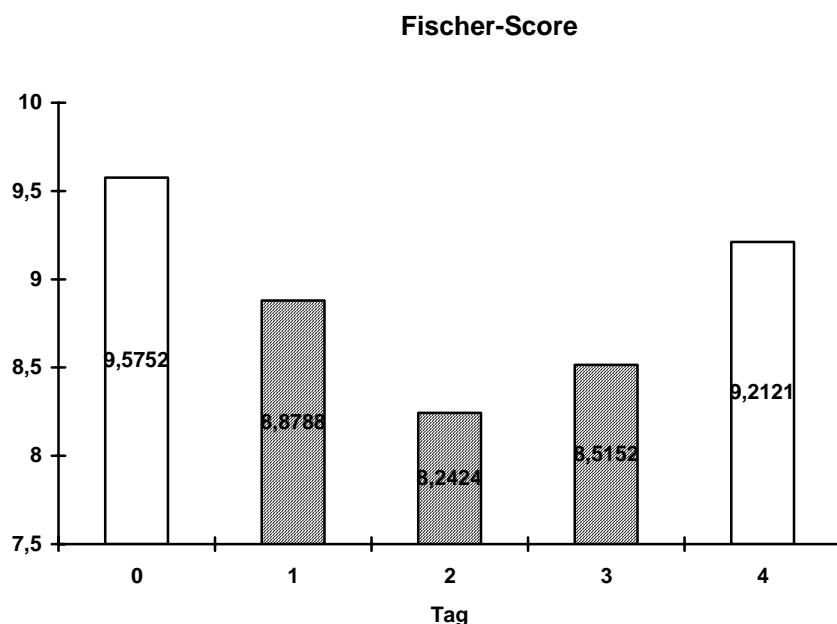


Abb. 16: Diagramm zum Verlauf der Fischer-Score-Bewertung

(schraffiert dargestellt sind statistisch signifikante Veränderungen)

4.2. Häufigkeit der beobachteten CTG-Beobachtungen unter Betamethason

Verschiedene der 38 in die Studie aufgenommenen Patientinnen erhielten nicht nur einmalig eine Celestan[®]-Behandlung. Bis zu maximal drei Behandlungszyklen pro Patientin wurden in diese zusätzliche Analyse aufgenommen. Die Veränderungen der Bewertung durch den Fischer-Score bei 80 Behandlungszyklen am Tag 2 nach Erstapplikation wurden untersucht, um Aussagen darüber machen zu können, in welcher Häufigkeit man mit Veränderungen rechnen muss.

4.2.1. Fischer-Score-Bewertung für die Bandbreite (Vergleich von Tag 2 zu Tag 0)

In der Mehrzahl der Fälle ändert sich die Bewertung der Bandbreite nicht, aber in 29 Fällen wird die Bandbreite mit einem Punkt, in 9 Fällen (entspricht ca. 11 %) sogar mit zwei Punkten weniger im Vergleich zum Ausgangsniveau bewertet. In diesen 9 Fällen wird also ein silentes CTG registriert.

Tabelle 31: Änderung der Fischer-Score-Bewertung für die Bandbreite am Tag 2

Änderung Fischer-Score Bandbreite	Anzahl der Zyklen	Anteil in %
0	41	51,25
+1	1	10,25
-1	29	36,25
-2	9	11,25

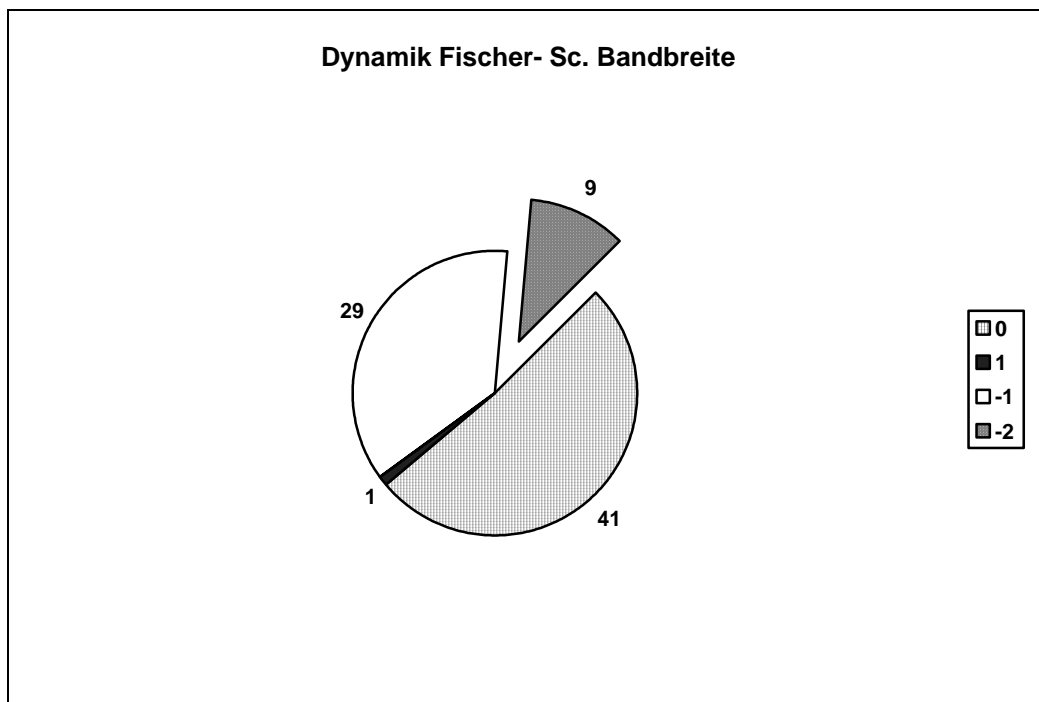


Abb. 17: Diagramm zur Änderung des Fischer-Score-Wertes für die Bandbreite am Tag 2

4.2.2. Fischer-Score-Bewertung für die Akzelerationen (Vergleich von Tag 2 und Tag 0)

In 56 Fällen ändert sich in der Bewertung für die Akzelerationen nichts, in 24 Fällen (entspricht 30 %) jedoch kann kein Punkt für die Akzelerationen gegeben werden.

Tabelle 32: Änderung des Fischer-Score-Wertes für Akzelerationen (Vergleich Tag 2 zu Tag 0)

Änderung Fischer-Score Akzelerationen	Zahl der Zyklen	Anteil in %
-2	24	30
0	56	70

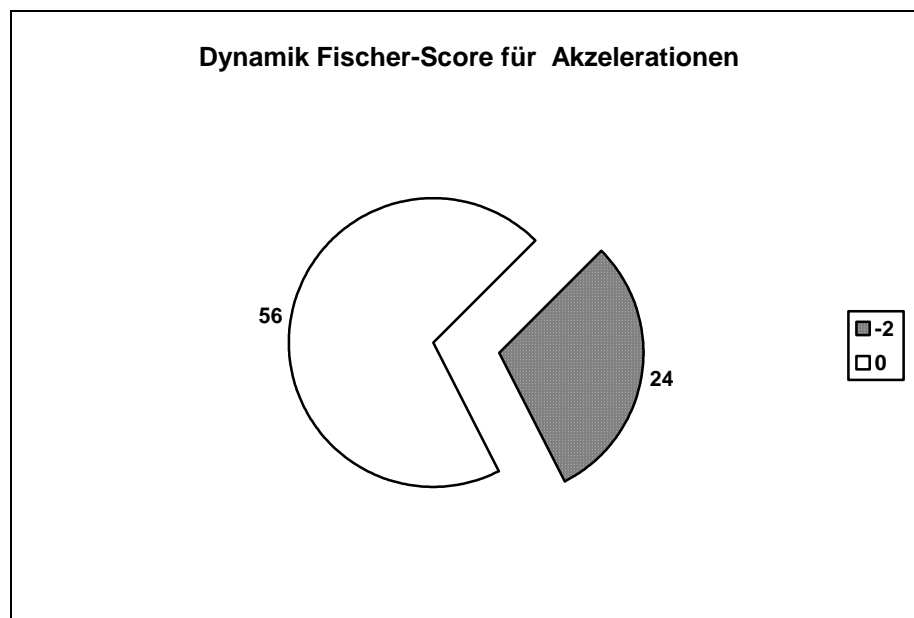


Abb. 18: Diagramm zur Änderung des Fischer-Score-Wertes für die Akzelerationen am Tag 2

4.2.2. Fischer-Score-Summenwert (Vergleich Tag 2 zu Tag 0)

Bei 23 der insgesamt 80 Behandlungszyklen ändert sich der Fischer-Score-Summen-Wert am Tag 2 im Vergleich zum Tag 0 vor Medikamentengabe nicht, in 20 Fällen nimmt er um einen, in 14 Fällen um zwei, in 11 Fällen um drei Punkte ab. Auch kam es zu einer Abnahme um vier Punkte in 4 Fällen und zu einer Abnahme um sogar fünf und sechs Punkte in je einem Fall.

Bei nur 6 Durchläufen verbesserte sich die Bewertung um einen Punkt.

Tabelle 33: Änderung des Fischer-Score-Summenwertes (Vergleich Tag 2 zu Tag 0)

Änderung der Fischer-Score-Summe um	Anzahl der Zyklen	Anteil in %
0	23	28,75
+1	6	7,5
-1	20	25
-2	14	17,5
-3	11	13,75
-4	4	5
-5	1	1,25
-6	1	1,25

5. Diskussion der Ergebnisse

Deutliche Veränderungen im fetalen Verhalten und der Charakteristik des Kardiotokogramms sind während der Betamethasonwirkung nachweisbar. So verspürt die Schwangere am Tag 1 und 2 weniger Kindsbewegungen, am Tag 1 nach Medikamentengabe sinkt die fetale basale Herzfrequenz, in den Tagen 1 bis 3 nimmt die Bandbreite deutlich ab, am Tag 2 und 3 sind weniger Akzelerationen nachweisbar.

Diese Veränderungen spiegeln sich auch in der Bewertung des kindlichen Zustandes durch den Fischer-Score wider. Im Vergleich zum Ausgangsbefund werden am Tag 1, 2 und 3 weniger Punkte vergeben. Die Abnahme der Punktezahl für den Fischer-Score geht hauptsächlich zu Lasten einer verminderten Punktwertung für den Einzelfaktor Bandbreite. Auch ergeben sich weniger Punkte für den Einzelfaktor Akzelerationen insbesondere zum Tag 2.

Bei ca. 11 % der Feten liegt die Bandbreite unter 5 spm (entspricht 0 Punkten im Fischer-Score = silentes CTG). In ca. 30 % der Fälle war ein Ausbleiben von Akzelerationen zu beobachten.

Die Absolutzahl und die Fischer-Score-Bewertung für die Nulldurchgänge sowie die Punkte für den Einzelfaktor Dezelerationen im Fischer-Score bleiben unverändert.

Deshalb kann man annehmen, dass es zumindest den meisten Feten unter Celestan[®]-Wirkung nicht schlechter im Sinne von echtem fetalen Distress geht. Gebildet wurde ein Mittelwert aus 38 einzelnen, und dieser sagt nichts über das Einzelschicksal aus.

Auch gleichen sich sämtliche Abweichungen der Tag 1 bis 3 zum Tag 4 wieder dem Ausgangsbefund an. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die registrierten Abweichungen medikamentenbedingt bzw. -induziert sind. Das Ausschlusskriterium eines pathologischen Dopplerbefundes wurde im Studiendesign erwähnt. Die Feten sind also während der Betamethasonbehandlung bei o.g. Veränderungen nicht vital bedroht.

Verschiedene Untersuchungen lieferten vergleichbare Resultate. So registrierte auch Rotmensch eine reduzierte Bandbreite, weniger Akzelerationen und Kindsbewegungen, die 96 Stunden nach Betamethasongabe nicht mehr nachweisbar waren (53).

Eine deutliche Verminderung von Kindsbewegungen, die einen, wenn auch groben Parameter, zur Einschätzung des kindlichen Wohlbefindens darstellen, wurde u.a. in den Studien von Katz (30), Mulder (41) und Rotmensch (51, 53) sowie Derks (12,13) festgestellt.

Doppleruntersuchungen der Uterin-, Umbilikal-, der fetalen Zerebralarterien und der fetalen Aorta nach der Betamethasongabe an die Schwangere wiesen keine pathologische Veränderung nach (8,52). Cohen schlussfolgerte, dass die transiente Reduktion der fetalen Bewegungen und der Herzfrequenzvariabilität nicht durch eine fetale Hypoxie zu erklären sei.

Kähler et al (28) konnten eine statistisch signifikante Abnahme des RI der Uterinarterie (30 Minuten nach der 2. Betamethasongabe, d.h. 24,5 Stunden nach der ersten) sowie einen erhöhten systolischen Spitzenfluss des Ductus arteriosus zeigen. Sie schlossen, dass Betamethason kurzfristige, milde und reversible Veränderungen im fetalen Kreislauf bedingt.

Doppleruntersuchungen können aber nur relativ große Gefäße untersuchen. Was sich jedoch im Bereich kleiner und kleinster Gefäße abspielt, kann mit dieser Methode nicht erfasst werden. Gerade aber hier (im Endstromgebiet) findet die Regulation der Durchblutung, der Stoffaustausch und Stoffwechsel statt.

Obwohl seit längerer Zeit bekannt ist, dass es unter Betamethasonwirkung zu diesen Veränderungen kommt, ist die Ursache dafür aber noch völlig unklar. Eine systemische, vital bedrohliche fetale Hypoxie als ätiologisches Agens kommt nicht in Betracht; normale Doppleruntersuchungen und auch die Normalisierung der Befunde nach spätestens 96 Stunden sprechen gegen eine echte fetale Stresssituation.

Resümiert man die Ergebnisse der Studie, erkennt man, dass die Befunde deutliche Parallelen zu bekannten, von Nijhuis und Prechtel (45) definierten Verhaltensstadien haben. Auch im Stadium 1F (Tiefschlaf) sind kaum Körperbewegungen vorhanden, eine schmale CTG- Bandbreite und fehlende Akzelerationen sind typisch. Auch im Stadium 2F (Aktivschlaf) gibt es nur gelegentlich Akzelerationen, jedoch regelmäßige Körperbewegungen, konstante Augenbewegungen und normale Oszillationen. Die Feten werden also durch Celestan^R in einen vorübergehenden Ruhezustand versetzt, der als Schlaf interpretiert werden kann.

Der Schlaf ist eine komplexe, zum Großteil noch unverstandene Angelegenheit. Von den Somnologen wird er definiert als:

Regelmäßig wiederkehrender, zeitlich begrenzter, physiologischer Erholungszustand mit Veränderungen von Bewußtseinslage (stark verminderte Spontanaktivität, herabgesetzte Reagibilität auf äußere Reize, jedoch im Gegensatz zur Narkose jederzeitige Erweckbarkeit) und Körperfunktionen (Überwiegen des Parasympathikus). (48)

Im Schlaf kommt es zu Veränderungen der vegetativen und motorischen Abläufe:

- Herzfrequenz sinkt mit zunehmender Schlafdauer
- mit zunehmender Schlafdauer nimmt die Atemfrequenz ab, die Atmung wird flacher und regelmäßiger
- Blutdruck sinkt (zeitlich früher als die Herzfrequenz)
- Körpertemperatur sinkt (um 0.3 bis 0.6 ° Celsius)
- Muskelspannung verringert sich mit zunehmender Schlaftiefe, am geringsten ist sie im REM-Schlaf, der Mensch ist im REM- Schlaf quasi bewegungsunfähig (15,63)

Ein wichtiges Kriterium für die Einordnung einer Schlafphase zu REM- oder NREM-Schlaf ist die EEG-Charakteristik. Beim Neugeborenen sieht man im ruhigen Schlaf hochamplitudige oder gemischte Wellen und Trace alternant (regelmäßiges Auftreten von Salven von Deltawellen – Frequenzen zwischen 0,5 und 3 Hz über 3 - 8 Sekunden, gefolgt von 4 - 8 Sekunden niedrigamplitudigen Wellen gemischter Frequenzen).

Im Aktivschlaf ist das EEG eher niedrigamplitudig unregelmäßig, kann aber auch gemischt oder selten sogar hochamplitudig sein. Trace alternant tritt nicht auf. (56)

Die Merkmale des Schlafes verändern sich im Laufe des Lebens deutlich. Etwa von der 24. Schwangerschaftswoche an können EEG-Muster, die denen des REM-Schlafes ähneln, beim Feten bzw. Frühgeborenen registriert werden. Von der 36. SSW an entwickelt sich eine Differenzierung des Schlafmusters, wobei der überwiegende Teil des Schlafes im Mutterleib als REM-Schlaf verbracht wird. Bei Neugeborenen fällt der Anteil an REM-Schlaf etwa auf die Hälfte ab (65).

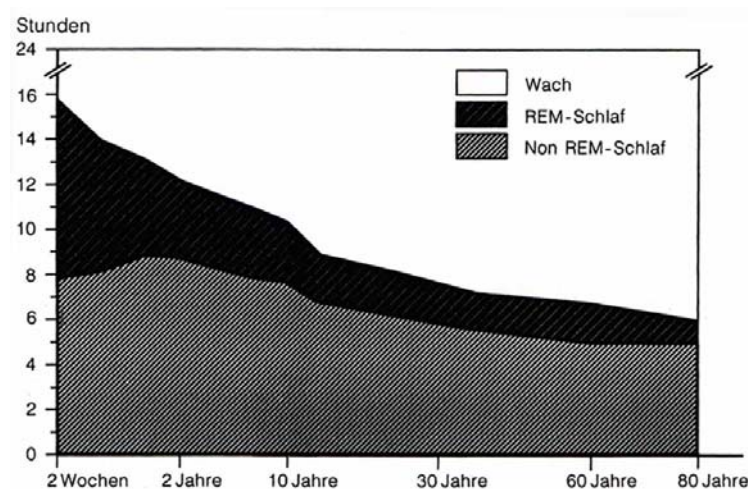


Abb. 19: Veränderung des Schlafes in Abhängigkeit vom Lebensalter (nach Volk,65)

In den ersten Wochen nach der Geburt ist das Schlaf-Wach-Verhalten des Neugeborenen irregulär. Im Vordergrund stehen ultradiane rhythmische Komponenten wie der 40-bis 60-minütige basale Ruhe-Aktivitäts-Zyklus und eine 3 - bis 4-stündige Verteilung der Schlafphasen. Der Erwachsene schläft vorwiegend nachts und hat einen regelmäßigen Wechsel von REM-und NREM-Schlaf. Der REM-Schlaf dauert ca. 30- 60 min oder wenige Minuten und macht etwa 25 % der Schlafdauer in Abhängigkeit vom Lebensalter aus.

Schlaf-Wach-Zyklen des Menschen werden täglich wiederholt. Fast ein Drittel unseres Lebens verbringen wir schlafend. Dennoch ist die Schlaf- Wach-Regulation kaum verstanden.

Die Mechanismen für die Regulation des Schlafes sind sehr komplex. Verschiedene Modelle wurden entwickelt, so z.B. das von Borbely, bei dem das Zusammenspiel zweier Faktoren bestimmt, wie lange, wann und wie tief man schläft. Er definierte den schlafspezifischen Faktor S, dessen Konzentration im Wachen anwächst und der im Schlaf abgebaut wird. Er unterschied dazu den Faktor C, der die tageszeitlichen Schwankungen der Müdigkeit oder der Körpertemperatur repräsentieren soll (5).

Das komplizierte Zusammenspiel von biochemischen, biophysikalischen und neurohumoralen Prozessen bestimmt die Regulierung des Schlafes im ZNS (7).

Es gibt nicht das Schlafzentrum, vielmehr handelt es sich um eine aus mehreren Komponenten bestehende Struktur, die sich über große Areale des Hirnstammes, Thalamus, Hypothalamus, Anteile des Mittelhirns bis hin zum Kortex (Formatio reticularis) erstreckt.

Aus neurochemischer Sicht gibt es mehr als 30 sogenannte „endogene Schlafsubstanzen“ (5): Serotonin, 5-Hydroxytryptophan, Reserpin, GABA, Polypeptide oder oligo- und polypeptidische Neurotransmitter und -modulatoren wie das Delta-sleep-inducing peptide (DSIP; aus dem Blut von Kaninchen, die durch elektrische Thalamusstimulation sediert worden waren), Arginin-Vasotocin (eine peptidische Substanz, die Teile von Vasopressin und Oxytocin enthält und aus dem Pinealorgan stammen soll), Faktor S (ein 100 Dalton Peptid aus dem Gehirn schlafentzogener Kaninchen) oder 2 REM-Proteine aus der Formatio reticularis REM-Schlaf-entzogener Katzen (diese induzieren nach der intraventrikulären Gabe an Katzen Schlaf), das vasoaktive intestinale Peptid (VIP, in hoher Konzentration im Nucleus suprachiasmaticus, dem wahrscheinlichen Sitz der inneren Uhr) oder das Interleukin 1 (6).

Unter den ca. 30 sogenannten endogenen Schlafinduktoren gilt Prostaglandin D₂ als die potenteste schlaffördernde Substanz (62).

Prostaglandine sind hormonähnliche Substanzen (Gewebshormone oder Mediatoren).

Sie kommen in allen Organen vor und werden aus mehrfach ungesättigten C₂₀-Fettsäuren, insbesondere der Arachidonsäure und der Homo-γ-linolensäure, mit Hilfe der Prostaglandin-Synthetase gebildet. Bei der Prostaglandinbiosynthese treten hochwirksame, instabile Endoperoxide mit sehr kurzer biologischer Halbwertszeit als Zwischenprodukte auf. Die Freisetzung von Prostaglandinen wird durch Nervenreizung, verschiedene Mediatoren (z.B. Histamin) oder gastrointestinale Hormone (z.B. Gastrin) ausgelöst.

Prostaglandine nehmen Einfluss auf die Schmerzempfindung, Entzündungsreaktion, Temperaturregulation (Fieberentstehung). Therapeutisch werden Prostaglandin E₂ und Prostaglandin F_{2α} für die Geburtseinleitung oder Abortauslösung eingesetzt (35).

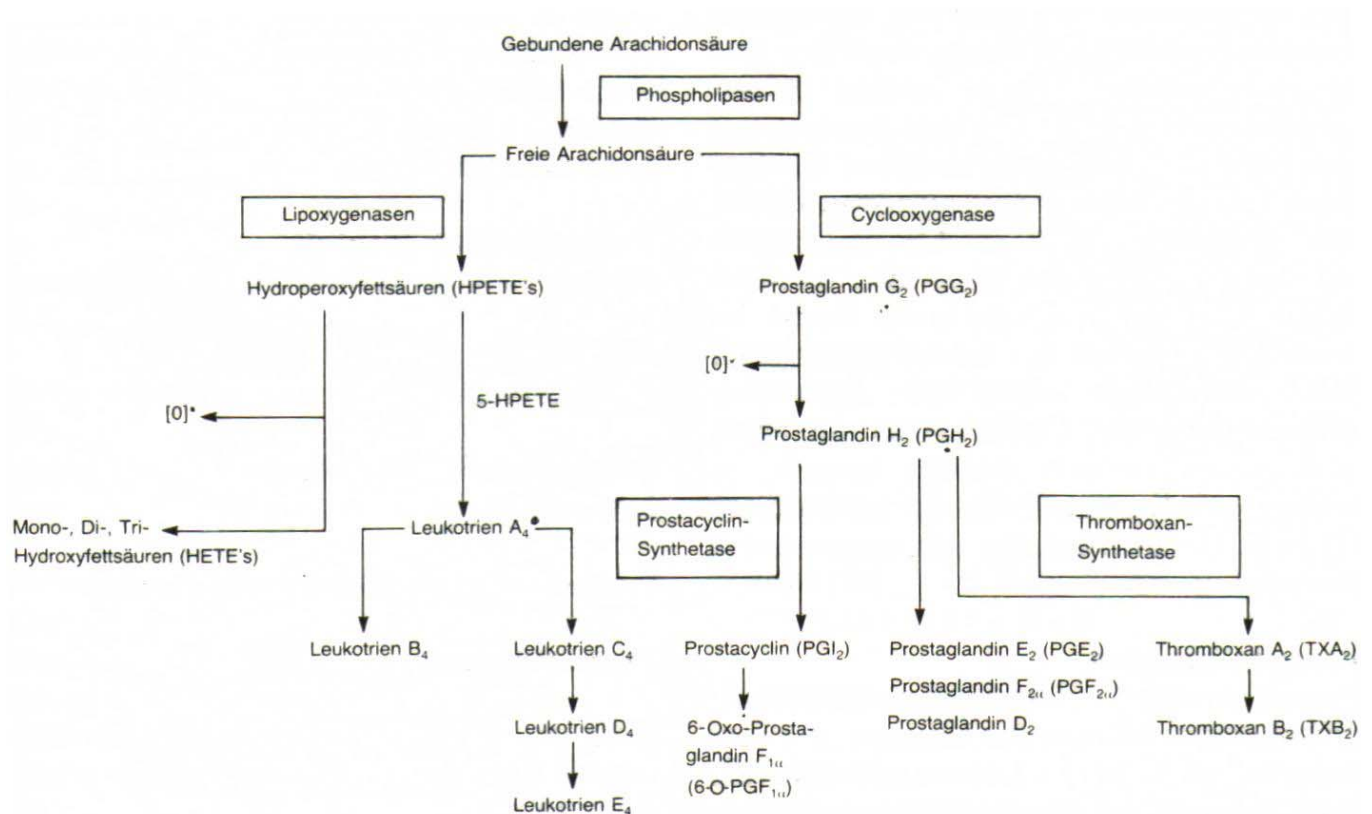


Abb. 20: Schema zur Prostaglandinsynthese (nach Mutschler,44)

Das Prostaglandin D_2 wird im zentralen Nervensystem verschiedener Säugetiere, auch des Menschen produziert, ist an der Steuerung vieler physiologischer Prozesse beteiligt, so z.B. bei der Regulation der Körpertemperatur, der Hormonfreisetzung, der Schmerzwahrnehmung und auch bei der Induktion des Schlafes (62).

In den 80er Jahren wurde gezeigt, dass Prostaglandin D_2 bei Ratten (61) und bei Affen (46) nach intraventrikulärer Infusion Schlaf induzieren kann. Auch Katzen wurden nach Prostaglandin D_2 -Gabe tief sediert und zeigten schlaftypische Veränderungen im EEG (34). Der Prostaglandin D_2 -induzierte Schlaf war vom physiologischen Schlaf durch EEG, EMG, Hirntemperatur, Herzfrequenz und allgemeines Verhalten der Tiere im Schlaf nicht unterscheidbar.

Patienten mit einer Schlafkrankheit zeigen z.T. eine tiefe Lethargie. Diese Bewußtseinstörung ist mit einer deutlich erhöhten endogenen Produktion von Prostaglandin D_2 assoziiert (47).

Die Prostaglandin D_2 -Konzentration im Rattenhirn zeigt einen zirkadianen Rhythmus, der an den Schlaf-Wach-Rhythmus gekoppelt ist (61).

Prostaglandin D_2 bindet an den Prostaglandin D_2 -Rezeptor an der Leptomeninx im Bereich des basalen Vorderhirns (Prosencephalon). Dort werden VLPO- Neurone (ventrolateral preoptic area) aktiviert. Diese Aktivierung bedingt eine Downregulation der Weckneurone in der Gegend des tuberomammilären Nucleus (TMN) und führt zur Schlafinitiierung (24).

Das Enzym Prostaglandin-D-Synthetase gilt als das Schlüsselenzym in der Schlafregulation (63). Es wird in der Arachnoidea und im Plexus chorioideus produziert und in den Liquor sezerniert. Es gibt zwei verschiedene Typen der Prostaglandin D-Synthetase; zum einen die vom Lipokalin-Typ (glutathionunabhängiges, für das Gehirn typisches Enzym), zum anderen die hämatopoetische Prostaglandin D-Synthetase (glutathionunabhängiges, für die Milz typisches Enzym). Die Prostaglandin D- Synthetase vom Lipokalintyp katalysiert die chemische Reaktion von Prostaglandin H_2 zum Prostaglandin D_2 , dem potentesten endogenen Schlafinduktor.

Zum Einfluss der Kortikoide auf den Schlaf-Wach-Rhythmus bemerkt Elisabeth Friess (München) im Kompendium der Schlafmedizin (56): „Die kurzfristige Gabe von Kortikoiden ist schlaffördernd.“ Ein Einfluss von Glukokortikoiden auf zentralnervöse Glukokortikoidrezeptoren ist wahrscheinlich.

Das Bindeglied zwischen Glukokortikoiden und dem Schlaf wurde von Garcia-Fernandez und seinen Mitarbeitern im Jahr 2000 entdeckt. Er konnte im Tierexperiment (Maus) nachweisen, dass Dexamethason die Prostaglandin D-Synthetase-Genexpression in neuronalen Zellen induziert. Die Prostaglandin D-Synthetase vom Lipokalin-Typ ist verantwortlich für die Produktion von Prostaglandin D_2 aus dem Prostaglandin H_2 . Außerdem transportiert die Prostaglandin D-Synthetase lipophile Moleküle in den Subarachnoidalraum und in den Liquor. Durch Northern- und Western-Blot-Assays wurde gezeigt, dass Dexamethason die Lipokalin-Prostaglandin-Synthetase-mRNA und das entsprechende Protein in einem dosis- und zeitabhängigen Muster in neuronalen Zellen der Maus induziert. Folglich erhöht Dexamethason und auch Betamethason die zelluläre Prostaglandin D_2 -Synthetase-Enzymaktivität (18).

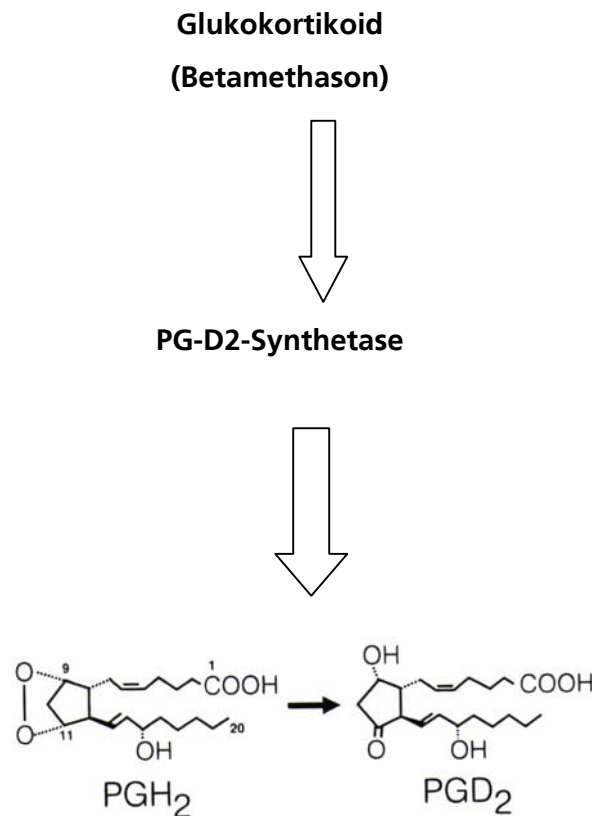


Abb. 21: Schema einer möglichen Induktion der Prostaglandin D-Synthetase durch Glukokortikoide

Derzeit fehlen tierexperimentelle Beweise dafür, dass nach Kortikoidapplikation über die Induktion der Prostaglandin-Synthetase auch die Konzentration oder Aktivität von Prostaglandin D₂ im ZNS oder Liquor steigt, bewiesen ist aber die Induktion der Prostaglandin-Synthetase im Tierexperiment. Somit muss die Aussage der direkten Aktivitätserhöhung von Prostaglandin D₂ durch Beta- oder Dexamethason noch eine Hypothese bleiben.

Dexa- und Betamethason gehören zur gleichen Gruppe von Glukokortikoiden mit sehr ähnlichen biochemischen und pharmakologischen Eigenschaften. Dexamethason unterscheidet sich vom Betamethason durch die unterschiedliche räumliche Stellung der Methylgruppe in der 12a-Stellung. Es lassen sich deutliche Abweichungen in der Wirkungsintensität aufzeigen.

Im Vergleich zu Dexamethason ist klinisch bedeutsam, dass der freie, therapeutisch wirksame Anteil beim Betamethason nahezu doppelt so hoch ist. Darin liegen die u.a. stärkere antientzündliche Wirkung, die Vorteile bei der Stabilisierung von Zell- und Organellenmembranen, bei der Schutzwirkung auf die Lysosomen, bei der Hemmung der Histaminfreisetzung begründet. Es lassen sich hieraus bei gleicher Dosierung Vorteile für den

therapeutischen Einsatz ableiten. Dexamethason hat eine Plasmahalbwertszeit von ca. 3 Stunden, Betamethason von ca. 7 Stunden.

Die Affinität von Betamethason für den Glukokortikoidrezeptor in der fetalen Lunge ist höher als bei Dexamethason (26). Das könnte natürlich auch für andere Gewebe, z.B. das fetale Gehirn, dem Sitz der Prostaglandin D-Synthetase, gelten.

So lassen sich die im Kapitel 1.5. beschriebenen Unterschiede (38,58) zwischen den beiden Medikamenten begründen.

In der Arbeit von Derks (13) wird betont, dass zwar die fetalen Körper- und Atembewegungen nach Betamethasongabe deutlich weniger werden, nicht aber die Augenbewegungen. Der Fet verbringt deutlich mehr als 50 % seines Schlafes im REM-Schlaf, bei dem also heftige Augenbewegungen typisch sind. Das ist ein noch erwähnenswertes Indiz dafür, dass das Kind in utero schläft und nicht vital bedroht ist.

So weit wäre das Phänomen des ruhigen, bewegungsarmen, schlafenden Feten mit eingengtem CTG und wenigen bzw. fehlenden Akzelerationen erklärbar.

Aus verschiedenen Gründen läßt sich aber vermuten, dass sich der durch Glukokortikoide induzierte Ruhe- oder Schlafzustand vom physiologischen unterscheidet. Steht der Fet unter Medikamenteneinfluss, so ist das unphysiologisch.

Das Fallbeispiel demonstriert eindrucksvoll, dass der normale Wechsel von Verhaltensphasen eines Feten (alle 20 bis 90 Minuten) nach Betamethason aufgehoben wurde.

Glukokortikoide haben einen erheblichen Einfluss auf die periphere und zerebrale Durchblutung und den Blutdruck. In der Habilitationsschrift von M. Schwab (57) wird im Tierversuch (fetales Lamm) ein akuter Anstieg des arteriellen Blutdrucks aufgrund einer erhöhten Blutviskosität und eines Anstieges des peripheren Gefäßwiderstandes gefunden. Innerhalb von 24 Stunden kam es zu einer Abnahme der fetalen Hirndurchblutung im Thalamus und Hirnstamm um 45 - 50 % sowie im zerebralen Kortex um 35 - 40 %. Dabei nahm der zerebrovaskuläre Widerstand von 80 % im Kortex und bis zu 130 % im Hirnstamm zu. Es kam zu einer Abnahme des zerebralen Sauerstoffangebotes um 30 - 35 %. Eine verminderte zerebrale Vasodilatationskapazität - durch Hypokapnie provoziert – wurde bei den unter Betamethasonwirkung stehenden Lämmern festgestellt.

Die Abnahme der Hirndurchblutung 24 Stunden nach Behandlungsbeginn ging mit einer Abnahme der Komplexität des Elektrokortikogramms im metabolisch aktiven REM-Schlaf einher. Das bedeutet, dass die Neuronen weniger aktiv sind, weniger Informationen verarbeiten. Wahrscheinlich kommt es deshalb zur Abnahme der Motorik. Betamethason beeinflusst somit komplex die kortikale neuronale Interaktion.

Die Qualität des Schlafes muss unter Betamethason eine andere sein. Besonders wurde der REM-Schlaf beeinflusst, die Qualität des REM-Schlafes näherte sich der Qualität des NREM-Schlafes an. (57)

Während des Schlafes reagiert ein Organismus reduziert oder gar nicht auf Reize aus der Umwelt. Treten erste schlaftypische Veränderungen im EEG (beim Adulten Theta-Aktivität) auf, wird die Verarbeitung von Informationen unterdrückt. Im NREM Schlaf hemmt der Thalamus die Weiterleitung von Afferenzen. Hinzu kommt, dass der Kortex auf einem veränderten Funktionsniveau (in Form von Hyperpolarisierung) bei zunehmender Schlaftiefe arbeitet. Die Reizunterdrückung im REM-Schlaf geschieht bei ansonsten wachähnlicher kortikaler Aktivität durch das Fehlen von integrierenden Frontalhirnfunktionen. Die Informationsunterdrückung kann durch Amplitudenminderung, Latenzverlängerung und auch Fehlen von evozierten Potentialen sowie Deaktivierung subkortikaler und kortikaler Strukturen in bildgebenden Verfahren (funktionelle Magnetresonanztomographie) charakterisiert werden.

Für akustisch evozierte Potentiale wurde im Schlaf eine Abnahme der späten kortikalen negativen Komponente N1 und eine Zunahme der positiven Komponente P2 gefunden. Bestimmte, für den Wachzustand typische Potentiale wie die P300-Komponente können im Schlaf nicht ausgelöst werden. Die meisten späten kortikalen Potentiale werden, besonders im Tiefschlaf, fast ganz unterdrückt. Viele Reizverarbeitungsschritte des Wachzustandes finden im Schlaf nicht statt. Im NREM-Schlaf blocken thalamo-kortikale Strukturen, im REM-Schlaf ein verändertes Aktivitätsniveau des Kortex im Frontalhirn die Weiterverarbeitung von Reizen. (56).

Rotmensch konnte in seinem Experiment, bei dem er die Schreckreaktionen von Feten auf vibroakustische Reize nach Betamethasongabe an die Mutter untersuchte, nur schwache fetale Reaktionen auslösen (51). Auch das ist ein indirekter Beweis, dass die Feten aufgrund einer verminderten Bewusstseinslage (Schlaf) eine geringe Reagibilität auf externe Stimuli zeigen, weil das Auslösen von Reaktionen durch eine minimierte Weiterleitung von Afferenzen im Thalamus bzw. durch ein vermindertes Aktivitätsniveau des frontalen Kortex erschwert wird.

Das Muster der Glukokortikoidnebenwirkungen ist individuell sehr verschieden, so auch die Reaktion der Feten auf Celestan[®]. Das heißt: nicht jedes Individuum reagierte mit einem schlaftypischen CTG. Die schlafinduzierende Wirkung wird über Enzym-Systeme des glukokortikoidrezeptorvermittelten Prostaglandinstoffwechsels erklärt. Enzymmuster und Rezeptordichte können von Person zu Person stark schwanken (vergleiche Schnell- und Langsamazetylierer des Alkohols), sodass auch die Erscheinungen nach Enzyminduktion individuell unterschiedlich sein können.

Die differenten Verteilungsmuster von Glukokortikoidrezeptoren nicht nur in verschiedenen Geweben, sondern auch in verschiedenen Lebensstadien (vom Embryo bis zum Greis) sollten Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Auch wären Unterschiede im Stoffwechsel der Prostaglandine während der Reifung und Entwicklung des Gehirns denkbar. Somit könnte man erklären, warum der Folgen der Betamethasonapplikation intra- und interviduell verschieden sein kann. Forschungsergebnisse auf diesen Gebieten stehen noch aus.

6. Schlussfolgerungen

Dem klinisch tätigen Geburtshelfer und der Hebamme sollte das Phänomen eines veränderten CTG nach Betamethason bekannt sein. Es kann also bei ca. 11 - 30 % der Fälle vorübergehend zu einer kleinen Oszillationsamplitude (Bandbreite), zu weniger Akzelerationen, schlechterem Fischer- Score- Wert und zur Abnahme der Kindsbewegungen kommen. Diese Erscheinung ist glukokortikoidinduziert und biochemisch begründbar.

Allerdings darf man sich nicht darauf verlassen, dass die Verschlechterung des CTG medikamenteninduziert ist. Es handelt sich durchweg um Risikoschwangerschaften mit einem erhöhten Risiko für fetale Hypoxie. Es könnte fatale Folgen haben, automatisch anzunehmen, dass die Reduktion der Kindsbewegungen oder der Herzfrequenzvariabilität ausschließlich auf die Betamethasonapplikation zurückzuführen sei.

Von essentieller Bedeutung ist also die Abgrenzung zu einer fetalen Notsituation in utero, die die gleichen Symptome zeigen kann. Dies ist durch eine Doppler-Untersuchung der versorgenden und fetalen Gefäße möglich.

Der bei diesen Veränderungen sonst übliche Weckversuch ist nur eingeschränkt verwertbar, da viele Feten unter Betamethason nicht auf den gesetzten Weckreiz reagieren (51).

Beobachtet man ein silentes CTG 96 Stunden nach Celestan^R- Gabe, ist es nicht mehr Folge der Betamethasonbehandlung. Sämtliche Veränderungen des CTG und des kindlichen Verhaltens waren in dieser Studie und auch bei den zitierten Untersuchungen nach vier Tagen wieder verschwunden.

Ist eine Doppler-Untersuchung am Ort der Patientin nicht verfügbar, muss die Schwangere sofort in ein perinatologisches Zentrum verlegt werden, das mit den erforderlichen technisch-personellen Voraussetzungen ausgestattet ist.

Sollte sich die Doppler-Untersuchung bei silentem CTG als unauffällig herausstellen, kann man von einem Wohlbefinden des Feten ausgehen. Ein unnötiges Aktivwerden mit operativer Beendigung der Schwangerschaft kann so vermieden und der Fet von Folgeerscheinungen der frühen Entbindung bewahrt werden.

7. Zusammenfassung

Die Effektivität einer präpartalen Betamethasongabe an die Schwangere zur Induktion der fetalen Lungenreife ist durch zahlreiche klinische Studien belegt worden.

Insbesondere seit der Veröffentlichung der Empfehlung des National Institutes of Health 1994 (1) ist die antenatale Glukokortikoidapplikation üblich und allgemein anerkannt. Nebenwirkungen dieser Therapie sind wiederholt beschrieben worden. So vermindert sich unter Betamethasonwirkung die fetale Aktivität, d. h. die Kinds- und Atembewegungen vermindern sich deutlich, zeitweise sistieren sie. Auch die Standard- und Screeningmethode zur Überwachung des Feten (Kardiotokogramm) weist z. T. beunruhigende Veränderungen wie Abnahme der Bandbreite, der Akzelerationen und eine schlechtere Bewertung durch den Fischer-Score auf. Inhalt der vorliegenden Arbeit ist es, die Veränderungen der CTG-Merkmale und des fetalen Verhaltens im Laufe einer Betamethason (Celestan[®])- Behandlung der Mutter zu untersuchen.

Aus dem Patientengut der präpartalen Station der Frauenklinik des Zentralklinikums Suhl wurden 38 Einlingsschwangerschaften mit drohender Frühgeburt, jedoch unauffälligem Dopplerbefund der umbilikalen und fetalen Gefäße ausgewählt. Die Schwangeren erhielten nach internationalem Standard 2 x 12 mg Betamethason im Abstand von 24 Stunden zur Induktion der fetalen Lungenreife. Das CTG und die Zahl der Kindsbewegungen vor und im Laufe des ersten Betamethasonzyklus wurden ausgewertet. Die statistische Bearbeitung erfolgte mit Hilfe des Wilcoxon-Tests bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

Mehrere Patientinnen wurden mehrfach mit Celestan[®] behandelt. In einer weiteren Analyse wurden die Veränderungen des Fischer-Scores bei 80 Betamethasonbehandlungen ausgewertet. Diese bekannten Phänomene der Veränderung des fetalen Verhaltens und der CTG-Charakteristik wurden in dieser Studie durch retrospektive Auswertung von 80 Betamethasonzyklen bestätigt.

Statistisch signifikante Veränderungen sind unter Betamethasonwirkung nachweisbar: die Schwangere verspürt weniger Kindsbewegungen, die fetale Basalfrequenz sinkt unter das Ausgangsniveau, die Bandbreite nimmt deutlich ab, es sind weniger Akzelerationen nachweisbar. Die Nulldurchgänge und die Dezelerationen bleiben unverändert.

Bei ca. 11 % der Patientinnen kommt es zu einer deutlichen Einschränkung der Bandbreite des CTG (< 5 spm), bei ca. 30 % zum Ausbleiben von Akzelerationen.

Diese Veränderungen sind typisch für einen Ruhe- oder Schlafzustand und am Tag 4 nach Therapiebeginn nicht mehr nachweisbar. Hinweise für einen fetalen Notzustand ergaben sich in keinem der Fälle (normale Dopplerbefunde, keine Dezelerationen, konstante Zahl der Nulldurchgänge) .

Diese Veränderungen können als schlaftypisch gewertet werden.

Spezielle Glukokortikoide induzieren die Aktivität der Prostaglandin-Synthetase. Dieses Enzym ist das Schlüsselenzym für die Umwandlung von Prostaglandin H_2 zu Prostaglandin D_2 , dem potentesten endogenen Schlafinduktors.

Es wird die Hypothese aufgestellt, dass Betamethason indirekt die Produktion des Schlafinduktors, des Prostaglandin D_2 durch die Induktion der Prostaglandin D-Synthetase in neuronalen Zellen bewirkt. Beweisende tierexperimentelle Untersuchungen dazu fehlen.

Der induzierte Schlaf weicht vom physiologischen ab. Der normale Wechsel von Verhaltensmustern (alle 30 bis 90 Minuten) ist aufgehoben. Die durch Glukokortikoide bedingten Veränderungen der zerebralen Durchblutung und des Gehirnstoffwechsels bedingen die Unterschiede zum physiologischen Schlafmuster.

Das Wissen um die Pathophysiologie und biochemische Erklärbarkeit hat wichtige Konsequenzen für die Praxis.

Dem klinisch tätigen Geburtsmediziner und der Hebamme sollte das Phänomen eines vorübergehend veränderten CTG mit schmaler Bandbreite und wenigen Akzelerationen bekannt sein. Diese Erscheinung tritt bei ca. 10 bis 30 % der Fälle auf, ist reversibel und begründbar. Eine geringe Bandbreite, wenige Akzelerationen und Kindsbewegungen sind nicht automatisch als Zeichen fetalen Distresses zu werten. Sie können medikamenteninduziert sein.

Allerdings muss eine Abgrenzung zu einer echtem fetalen Notsituation durch eine Doppleruntersuchung der umbilikalen und fetalen Gefäße durchgeführt werden. Hat man sich des kindlichen Wohlbefindens versichert, muss die Schwangerschaft nicht vorzeitig beendet, kann das Kind vor den Komplikationen der Frühgeburtlichkeit, wie z. B. Hirnblutung, hämorrhagischer Enterokolitis oder bronchopulmonaler Dysplasie bewahrt werden.

8. Literaturverzeichnis

- 1) ACOG committee opinion. Antenatal corticosteroid therapy for the fetal maturation. Int J Gynaecol Obstet. 1995 Mar; 48 (3): 340-2
- 2) Ballard P, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. Am J Obstet Gynaecol 1995; 173: 254- 262
- 3) BarkerDJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. BMJ 1990; 301: 259- 262
- 4) Baumann P, Diedrich K, Z. Geburtsh. Neonatal. 201 /1997; Suppl.1, 63- 67
- 5) Borbely AA, Tobler I. Endogenous sleep- promoting substances and sleep regulation. Physiol Rev 1989 Apr; 69 (2): 605- 70
- 6) Chang FC, Opp M R. IL-1 is a mediator of increases in slow- wave sleep induced by CRH receptor blockade. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000 Sep; 279 (3): R 793- 802
- 7) Clarenbach P, Klotz U, Koella WP, Rudolf GAE. Schering Lexikon Schlafmedizin. MMV Medizin Verlag, München 1991, 108
- 8) Cohlen BJ, Stigter RH, Derks JB, Mulder EJ, Visser GH. Absence of significant hemodynamic changes in the fetus following maternal betamethason administration. Ultrasound Obstet Gynecol. 8 /1996, 252- 255
- 9) Crowley PA, Chalmers I, Keirse MJNC. The effect of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. Br J Obstet Gynaecol Jan 1990, Vol. 97: 11- 25
- 10) Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta- analysis of the randomized trials 1972- 1994. Am J Obstet Gynecol 1995; 83: 483- 494
- 11) Dawes GS, Serra- Serra V, Moulden M, Redman CW. Dexamethason and fetal heart rate variation. Br J Obstet Gynaecol 1994 Aug; 101 (8): 675- 9
- 12) Derks JB, Giussani DA, Jenkins SL, Wentworth RA. A comparative study of cardiovascular, endocrine and behavioural effects of betamethasone and dexamethasone administration to fetal sheep. J of Physiol 1997, 499.1: 217- 226
- 13) Derks JB, Mulder EJ, Visser GH. The effect of maternal betamethasone administration on the fetus. Br J Obstet Gynaecol 1995 Jan; 102 (1): 40- 6
- 14) Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes, Am J Obstet Gynaecol 1995; 173: 246- 252
- 15) Faust V. Hole G. Der gestörte Schlaf und seine Behandlung. Universitätsverlag Ulm GmbH, 1992, 13
- 16) Fischer WM. Kardiotokographie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1981

- 17) Flemmer A. Kritischer Kommentar zur antenatalen Kortikosteroidgabe bei drohender Frühgeburt. Monatsschrift Kinderheilkunde 10/ 2000; 148: 903
- 18) Garcia- Fernandez LF, Iniguez MA, Eguchi N, Fresno M, Urade Y, Munoz A. Dexamethasone induces lipocalin- type- prostaglandin D synthase gene expression in mouse neuronal cells. J Neurochem 2000 Aug; 75(2): 460-70
- 19) Gebrauchs- und Fachinformation Celestan° soluble. SP Europe/ ESSEX Pharma, April 2000
- 20) Goeschen K, Böhmer S: Dosierung von Betamethason zur Prophylaxe beim ANS- Alternativen. Gynäkol. Prax.23,712-14 (1999)
- 21) Grünschedder A, Status 2000: Über 25 Jahre Betamethasonprophylaxe beim RDS- Syndrom. Script von Essex Pharma GmbH, München
- 22) Harnack v G-A, Koletzko B. Kinderheilkunde. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 1997
- 23) Hatz HJ. Glucocorticoide. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1998, S. 679 ff
- 24) Hayaishi O. Molecular mechanisms of sleep- wake regulation: a role of prostaglandin D2. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2000 Feb 29; 355 (1394): 275-80
- 25) Heinrich J, Seidenschnur G. Praktische Kardiotokographie. Johann Ambrosius Verlag Barth Verlag Leipzig, 1985
- 26) Henson G. Antenatal corticosteroids and heart rate variability. Br J Obstet Gynaecol 1997 Nov; 104: 1219- 1220
- 27) <http://intranet.dshs-koeln.de/statistik/vorl-6/sld003.htm>
- 28) Kähler C, Schleussner E, Möller A, Seewald HJ. Doppler measurements in fetoplacental vessels after maternal betamethasone administration. Fetal Diagn Ther.2004 Jan-Feb;19(1):52-7
- 29) Kaiser H, Kley HK. Cortisontherapie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 9. neubearbeitete Auflage 1997
- 30) Katz M, Meizner I, Holcberg G, Mazor M, Hagay ZJ, Insler V. Reduction of fetal movements after administration of steroids for enhancement of lung maturation. Israel J of Medical Sciences, Vol. 24, 1988: 5- 9
- 31) Klinikleitfaden Gynäkologie und Geburtshilfe, Hrg. Goerke K, Steller J, Valet A. Jungjohann Verlagsgesellschaft Neckarsulm- Stuttgart,1991, S.158 ff
- 32) Kühn W, Lorenz U, Rüttgers U, Kubli F. Vorbeugende Behandlung des Atemnotsyndroms des Neugeborenen durch antenatale Glucocorticoidgabe (Betamethason). Geburtshilfe und Frauenheilkunde 44, 4 (1984)
- 33) Künzel W, Wulf K H. Frühgeburt, Monographie. Urban & Schwarzenberg, 1997, S. 67
- 34) Laychock SG, Johnson DN, Harris LS. PGD2 effects on rodent behavior and EEG patterns in cats. Pharmacol Biochem Behav. 1980 May; 12(5):747-54

- 35) Lehninger AL. Biochemie. Verlag Chemie 1997, 2. neubearbeitete und erweiterte Auflage, Weinheim/ New York
- 36) Liggins GC. Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. J Endocrinol 1969; 45: 515- 523
- 37) Liggins, GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrom in premature infants. Pediatrics 50 (1972) 515
- 38) Magee LA, Dawes GS, Moulder M, Redman CW. A randomised controlled comparison of betamethasone with dexamethasone: effects on the antenatal fetal heart rate. Br J Obstet Gynaecol 1997 Nov; 104 (11): 1233-8
- 39) Melzer H. Klinische Erfahrungen mit dem neuen Steroidhormon Betamethason in Normal- und Langzeitdosierung. Therapiewoche 16, 1537 (1966)
- 40) Merill JD, Ballard RA. Clinical use of antenatal corticosteroids: benefits and risks. Neo Reviews Vol. 1 No. 5 May 2000, 91- 93
- 41) Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. Br J Obstet Gynaecol 1997 Nov; 104 (11): 1239- 47
- 42) Multon O, Senat MV, Minoui S, Hue MV. Effect of antenatal betamethasone and dexamethasone administration on fetal heart rate variability in growth- retarded fetuses. Fetal Diagn Ther 1997; 12: 170- 177
- 43) Mund- Hoym S, Niesen M, Schnader K. Zur Prophylaxe des idiopathischen Atemnotsyndroms. Fortschritte der Medizin 95, 495-500 (1977)
- 44) Mutschler E, Lemmer B. Wörterbuch der Pharmazie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1985, Bd. 2, S. 418- 419
- 45) Nijhuis JG, Prechtl HFR, Martin CB jr, Bots RSGM. Are there behavioural states in the human fetus ? Early Hum Dev 1982; 6:177-95
- 46) Onoe H, Ueno R, Fujita I. Prostaglandin D2, a cerebral sleep- inducing substance in monkeys. Proc Natl Acad Sci USA 85 (1988) 4082- 4086
- 47) Pentreath VW, Rees K, Owolabi OA, Philip KA, Doua F. The somnogenic T lymphocyte suppressor prostaglandin D2 selectively elevated in cerebrospinal fluid of advanced sleeping sickness pateients. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1990 Nov- Dec;84(6):795-9
- 48) Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch, de Gruyter Verlag, 258. Auflage, Berlin, 1998
- 49) Retzke U, Graf H. Überwachung des Kindes vor und während der Geburt. Bücherei der Hebamme: Beihefte zur Zeitschrift „ Die Hebamme“ Bd. 4, 1996
- 50) Roos R, Proquitte H, Genzel Boroviczeny. Checkliste Neonatologie- Das Neo- ABC. Thieme- Verlag Stuttgart, New York, 2000

- 51) Rotmensch S, Celentano C, Liberati M, Sadan O, Glezerman M. The effect of antenatal steroid administration on the fetal response to vibroacoustic stimulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 Nov; 78 (10): 847-51
- 52) Rotmensch S, Liberati M, Celentano C. The effect of betamethasone on fetal biophysical activities and Doppler velocimetry of umbilical and middle cerebral arteries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 Oct; 78 (9): 768-73
- 53) Rotmensch S, Liberati M, Vishne TH, Celentano C, Ben - Rafael Z, Bellati U. The effect of betamethasone and dexamethasone on fetal heart rate patterns and biophysical activities. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 Jul; 78 (6): 493- 500
- 54) Rotmensch s. Maternal infectious morbidity following multiplecourses of betamethasone. *Journal of Infection* (1999) 39, 49- 54
- 55) Sauerwald A, Rath W. Lungereifetherapie mit Glukokortikoiden bei drohender Frühgeburt. *Z Geburtsh Neonatal* 2000; 204: 203-209
- 56) Schulz H. Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis. ecomed-Verlagsgesellschaft AG und CoKG, 1997; X- 1.1., X- 2.1; 5. Erg. LFG 9/02 II-4.20
- 57) Schwab M: Die Beeinflussung der fetalen Hirnfunktion durch Glukokortikoide sowie vibroakustische und thermische Stimulation. *Habil.-schrift, Jena, Meditin. Fakultät, 2001, Thüringer Univers.- und Landesbibliothek Jena*
- 58) Senat MV, Minoui S, Multon O, Fernandez H, Frydman R, Ville Y. Effect of dexamethasone and betamethasone on fetal heart rate variability in preterm labour: a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 1998 Jul; 105 (7): 749-55
- 59) Senat, MV, Ville Y. Effect of steroids on arterial Doppler in intrauterine growth retardation fetuses. *Fetal Diagn Ther* 2000 Jan; 15 (1): 36- 40
- 60) Stopfkuchen H, Queisser- Luft A. Neonatologie- ein Kompendium für Ärzte und Pflegepersonal. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1995
- 61) Ueno R, Honda K, luone S. PG D2, a cerebral sleep inducing substance in rats. *Proc Natl Acad Sci. USA* 80 (1983) 1735- 1737
- 62) Urade Y, Hayaishi O. PG D2 and sleep regulation. *Biochem Biophys Acta* 1999 Jan 4; 1436 (3): 606- 15
- 63) Urade Y, Hayaishi O. Prostaglandin D synthase: structure and function. *Vitam Horm*; 58:89-120
- 64) Ville Y, Vincent Y, Tordjman N. Effect of betamethasone on the fetal heart rate pattern assessed by computerized cardiotocography in normal twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 1995 Sep- Oct; 10 (5): 301- 6
- 65) Volk, Stephan. Schlafstörungen- und was dagegen hilft. Springer- Verlag 1995

66) Wissenschaftlich- therapeutische Basisinformation: Celestan° soluble- Betamethason, BYK-
Essex Pharma

Thesen

1. Das Glukokortikoid Betamethason (Celestan[®]) ist ein bewährtes Medikament zur Induktion der fetalen Lungenreife. Durch Induktion der fetalen Surfactantsynthese kann ein akutes Atemnotsyndrom beim zu früh geborenen Kind gemildert oder gar verhindert werden.
2. Unter Glukokortikoidwirkung werden Veränderungen des fetalen Verhaltens und auch des fetalen Herzfrequenzmusters beobachtet. Gelegentlich sind diese Veränderungen (Abnahme der Kindsbewegungen, schmales Band, Fehlen von Akzelerationen im CTG) so gravierend, dass ein fetaler Notzustand vorzuliegen scheint.
3. Ziel der Arbeit ist es, die Zahl der von der Mutter gezählten Kindsbewegungen und die mittels Kardiotokographie erfassten Parameter der fetalen Herzfrequenz-Variabilität während der Betamethasonbehandlung zu untersuchen.
4. Aus dem Patientengut der präpartalen Station der Frauenklinik des Zentralklinikums Suhl wurden 38 Einlingsschwangerschaften mit drohender Frühgeburt, jedoch unauffälligem Dopplerbefund der umbilikalen und fetalen Gefäße ausgewählt. Die Schwangeren erhielten nach internationalem Standard 2 x 12 mg Betamethason im Abstand von 24 Stunden zur Induktion der fetalen Lungenreife. Das CTG und die Zahl der Kindsbewegungen vor und im Laufe des ersten Betamethasonzyklus wurden ausgewertet. Die statistische Bearbeitung erfolgte mit Hilfe des Wilcoxon- Tests bei einem Signifikanzniveau von 0,05.
Mehrere Patientinnen wurden mehrfach mit Celestan[®] behandelt. In einer weiteren Analyse wurden die Veränderungen des Fischer- Scores bei 80 Betamethasonbehandlungen ausgewertet.
5. In der vorliegenden Arbeit nachgewiesene statistisch signifikante Veränderungen sind: Abnahme der Kindsbewegungen und der Oszillationsamplitude (Bandbreite) im CTG sowie eine Verringerung der Akzelerationshäufigkeit.
6. Bei ca. 11 % der Patientinnen kommt es zu einer deutlichen Einschränkung der Bandbreite des CTG (< 5 spm), bei ca. 30 % zum Ausbleiben von Akzelerationen.
7. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich andere Parameter, die den fetalen Zustand in utero beschreiben, nicht verändern: Zahl der Nulldurchgänge, Dezelerationen nicht vermehrt

auftreten. Auch zeigte das Einschlusskriterium „normale Doppleruntersuchung der fetalen und umbilikalen Gefäße“ ein Wohlbefinden des Feten an.

8. Alle Veränderungen waren reversibel und am Tag 4 nicht mehr nachweisbar.

9. Die beobachteten Phänomene können als typisch für einen Ruhe- oder Schlafzustand interpretiert werden, weil die beschriebenen Veränderungen im fetalen Verhalten und die unter Betamethason registrierten CTG-Veränderungen mit den von Nijhuis und Prechtel definierten Verhaltensmerkmalen für den fetalen Schlaf übereinstimmen.

9. Dem klinisch tätigen Geburtshelfer und der Hebamme sollte das Phänomen eines veränderten CTG nach Betamethason bekannt sein. Eine Abgrenzung zu einem echten fetalen Notzustand, welcher auch mit dem Fehlen von Kindsbewegungen und silentem CTG einhergeht, ist im klinischen Alltag unabdingbar. Diese ist durch eine Doppleruntersuchung der versorgenden und fetalen Gefäße möglich. Ist eine Doppleruntersuchung nicht verfügbar, muss die Schwangere in ein perinatologisches Zentrum verlegt werden, das die notwendigen Untersuchungsmöglichkeiten hat.

10. Patientengut

Tabelle 34: Angaben zu den Patientinnen (Abkürzungen: vW= vorzeitige Wehen, vBS= vorzeitiger Blasensprung, Ci= Cervixinsuffizienz, RF= Raumforderung, sfga= small for gestional age, FB= Fruchtblasen, AIS= Amnioninfektionssyndrom, Pi= Plazentainsuffizienz)

Pat.-Nr.	Initialen	SSW	Diagnose	Entbindung in der SSW	Geburts- gewicht in g
1	B H	30/4	vW	39/0	2840
2	B K 1	30/4	vBS	31/0	1680
3	K J	31/4	vW, Ci	37/6	2430
4	S L	32/3	vW, Ci, vBS	34/1	2000
5	C F 1	33/3	Gestose	39/6	4210
6	J S	28/2	vW, Pi	36/6	2040
7	N K	33/4	Plaz. praevia	36/6	2920
8	S T	31/5	vW, Ci, sfga	39/5	2680
9	K K	31/2	vW, sfga	36/5	2350
10	K F	26/5	vaginale Blutung	39/2	3070
11	S G	32/4	vW	40/4	3450
12	M G	26/6	vW, FB- Prolaps	39/1	3200
13	S W P	25/0	Ci, vW	29/6	1255
14	A P	27/1	fetale Anämie	31/4	1910
15	D M	26/1	vBS, Fetus mortus, Gemini	30/5	1460
16	K M	33/1	mütterl. Epilepsie, sfga	40/0	2500
17	J E	33/0	Präeklampsie	33/4	1660
18	A S 1	28/2	vW, Ci, Diab. mellitus Thrombophilie	36/6	2320
19	A S 2	33/4	Präeklampsie	34/1	2080
20	S M	28/5	essentieller Hypertonus, Aufpfropfgestose	31/1	1490
21	C F 2	31/2	vW	38/0	3620

22	A B	27/4	vW	28/3	1000
Pat.-Nr.	Initialen	SSW	Diagnose	Entbindung in der SSW	Geburts- Gewicht
23	K E V	25/6	vBS, AIS	26/6	836
24	J W	30/3	Pi, sgfa, mütterl. Epilepsie	36/3	3100
25	B K 2	28/5	Ci, Pi	33/4	1340
26	K G	30/3	Pi, Proteinurie	38/6	3390
27	J N	27/2	vBS	28/0	1100
28	A S 3	32/0	vBS, vW	32/5	2170
29	C R T	33/4	vW, fetale abdominelle RF	35/1	2730
30	I B	31/2	Pi, sgfa	40/1	3140
31	L A	27/2	fetale Anämie	37/5	3160
32	B L	33/5	vBS, sgfa	34/2	2110
33	S H 1	29/6	Potter II a rechts	36/4	2975
34	S H 2	33/3	Ci, hoher BS, sgfa	36/6	2820
35	K K G	32/3	MM- Cele, Ci, hoher BS	33/3	2380
36	S J	31/1	hoher BS, vW	34/2	2160
37	M P	33/0	vBS	33/5	1840
38	D T	25/4	vaginale Blutung, sgfa, vW	30/2	1050

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname	Pietrzak- Büttner, Antje
Akademischer Titel	Dipl.- Med.
Geburtsname	Pietrzak
Geburtsdatum, -ort	25.03.1966, Suhl
Staatsangehörigkeit	BRD
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder (Jonas, geb. 1992 und Juliane, geb. 1996)
Adresse	Dr.- W.- Külz- Straße 5, 98527 Suhl
Telefonnummer	03681/720448

Schulbildung

1972- 1980	Polytechnische Oberschule
1980- 1984	Erweiterte Oberschule, Abitur mit Auszeichnung

Berufsausbildung

1984- 1985	Praktisches Jahr (Bezirkskrankenhaus Suhl, Chirurgische Klinik)
1985- 1991	Medizinstudium an der Friedrich- Schiller- Universität Jena

Berufliche Tätigkeit

9/1991- 2/1992	ÄiP am Fachkrankenhaus Zella- Mehlis
1985- 1991, 7/1993-2/1996	ÄiP bzw. Assistenzärztin an der Kinderklinik Suhl
3/1996- 11/1997	Erziehungsurlaub
ab 12/1997	Assistenzärztin an der Kinderklinik Zentralklinikum
2/2002	Facharztprüfung zum FA für Kinder- und Jugendheilkunde

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,
ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben:

Herr PD Schleußner, Universitätsfrauenklinik der FSU Jena,

Herr Dr.-Ing. Schneider (Hilfe bei der statistischen Bearbeitung),

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder eine andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Danksagung

Für die Möglichkeit, vorgenanntes Thema bearbeiten und an der Universität als Dissertation einreichen zu dürfen, möchte ich mich zuerst bei

Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Seewald

Direktor der Abteilung für Geburtshilfe der Universitätsfrauenklinik Jena,

weiterhin bei

Herrn PD Dr. med. E. Schleußner,

Oberarzt der Universitätsfrauenklinik Jena,

für die freundliche Unterstützung bedanken. Viele wichtige und konstruktive Hinweise von ihm haben die vorgelegte Arbeit reifen lassen.

Mein herzlicher Dank gebührt

Herrn Prof. Dr. med. habil. U. Retzke,

ehemaliger Chefarzt der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtsmedizin am Zentralklinikum

Suhl gGmbH,

für die Anregung, dieses Thema zu bearbeiten.

Außerdem bin ich für die Hilfestellung bei der statistischen Bearbeitung

Herrn Dr.- Ing. P. Schneider,

Leiter der Abteilung EDV am Zentralklinikum Suhl sehr dankbar.